

# ANNALES

## DE

# L'INSTITUT PASTEUR

### LE PROFESSEUR STRAUS

Les *Annales de l'Institut Pasteur* viennent de perdre un de leurs ouvriers de la première heure, le professeur Straus. Il avait contribué à les fonder, leur avait donné de bons articles, des analyses très bien faites, et s'il nous avait délaissés depuis quelques années pour s'occuper d'un autre journal scientifique, il n'en était pas moins resté chez nous l'ami de la maison, celui qui n'en est jamais complètement absent, car il y a laissé quelque chose de lui-même. Nous lui avons en outre demandé de garder son nom sur notre façade, car ce nom était déjà et est devenu de plus en plus un de ceux dont on aime à se parer.

Si Straus inspirait, en effet, l'amitié par ses qualités personnelles, par la cordialité et la sûreté de ses relations, il commandait le respect par la hauteur de sa

conscience, par son sentiment élevé du devoir, par l'oubli généreux qu'il faisait de lui-même toutes les fois qu'un noble intérêt était en jeu. Quand il se faisait une place dans ses préoccupations, c'était pour se demander avec inquiétude, avec cette inquiétude que connaissent seules les belles âmes, s'il remplissait bien la place qu'il s'était faite à force d'intelligence et de travail, et si sa chaire de professeur était dignement occupée.

C'est pour elle seule qu'il a vécu ses dernières années. Atteint d'un mal implacable et sans cesse menaçant, se sentant condamné, c'est au laboratoire qu'il allait oublier ses appréhensions, ses souffrances, et qu'il tâchait, à force d'entrain et de cordialité, de les cacher à ses amis et à ses élèves. Il y réussissait si bien qu'on avait fini par croire que cet homme si tranquille devait être rassuré sur sa santé, et la nouvelle de sa mort a frappé de stupeur ceux mêmes qui croyaient le bien connaître. Quand son heure a été venue, il a voulu partir sans fleurs et sans discours, couvert seulement de cette toge professorale qu'il avait si bien gagnée. Cette auréole de discrétion encadre et complète bien sa physionomie fine, pensive et même un peu mélancolique, qu'auront longtemps dans les yeux, dans la mémoire et dans le cœur, tous ceux qui l'ont connu.

---



# SUR LES TOXINES NON MICROBIENNES

## ET LE MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ PAR LES SÉRUMS ANTITOXIQUES

PAR

M. A. CALMETTE

Directeur de l'Institut Pasteur de Lille.

M. A. DELARDE

Préparateur à l'Institut Pasteur de Lille.

### I

Au cours de précédentes recherches <sup>1</sup>, l'un de nous a constaté :

1<sup>o</sup> Que certains sérums normaux présentent quelquefois des propriétés antitoxiques manifestes à l'égard de la toxine diphtérique ou du venin de serpents <sup>2</sup> ;

2<sup>o</sup> Que le sérum d'animaux vaccinés soit contre des toxines, soit contre des virus pathogènes, se montre quelquefois actif *in vitro*, et même *préventif*, à l'égard d'autres toxines ou d'autres virus.

Ces constatations étaient basées sur les expériences suivantes :

Quatre lapins pesant de 1 k. 800 à 2 kilos reçoivent simultanément sous la peau une dose de venin, mortelle en 2 heures, mêlée à 5 c. c. de sérum normal d'un chien provenant de la fourrière, qui n'avait subi aucune vaccination.

Un lapin témoin, de même poids que les précédents, reçoit une égale quantité de venin mêlée à 5 c. c. de sérum d'un autre lapin non vacciné.

Ce dernier succombe en 2 heures. Les quatre lapins qui ont reçu le sérum de chien normal résistent après quelques jours d'amaigrissement.

La même expérience répétée avec le sérum de cinq autres chiens n'a donné qu'une seule fois des résultats semblables.

<sup>1</sup> Ces *Annales*, 1895, page 225.

<sup>2</sup> Plusieurs savants ont constaté déjà que l'homme à l'état normal et beaucoup d'animaux non vaccinés avaient un sérum nettement actif sur la toxine diphtérique ; MM. Roux et Nourd, Wassermann et d'autres ont insisté sur ces faits.

Deux chiens sur six avaient donc normalement un sérum actif *in vitro* sur le venin des serpents.

D'autre part :

Deux lapins vaccinés contre l'abrine, et dont le sérum, à la dose de 3 et 2 c. c., s'était montré antitoxique en mélange *in vitro* avec une dose de venin mortelle en deux heures, reçoivent sous la peau une quantité de venin qui donne la mort en une heure à un lapin témoin de même poids. Les deux lapins vaccinés contre l'abrine restent en parfaite santé. Le témoin meurt en une heure.

Des expériences analogues nous montraient que les lapins hypervaccinés contre la rage devenaient très résistants à l'empoisonnement par le venin, et que d'autres animaux vaccinés contre la bactériémie charbonneuse ou contre le tétanos nous fournissaient un sérum actif dans certains cas sur le venin.

Et cependant, nous constatons que ces animaux, dont le sérum manifestait ainsi des propriétés antitoxiques à l'égard du venin, ne possédaient eux-mêmes aucune immunité véritable, car ils succombaient dès que nous leur inoculions une dose de venin très peu supérieure à la dose mortelle.

Nous avons cherché à étudier de plus près ces phénomènes, et, dans le but de les élucider aussi complètement que possible, nous nous sommes bornés à l'étude de deux toxines, l'une végétale, l'abrine du jéquirity, l'autre animale, le venin des serpents.

Nous avons été guidés dans ce choix par les raisons suivantes :

1° Il existe des animaux naturellement réfractaires à l'une ou à l'autre de ces deux substances, ce qui pouvait nous permettre de déterminer les conditions de leur immunité ;

2° Nous étions en mesure de nous procurer de grandes quantités de sérum antivenimeux et de sérum anti-abrique provenant d'animaux vaccinés par nous-mêmes ;

3° Enfin, le degré de toxicité de l'abrine, comme celui des venins, peut être calculé dans tous les cas d'une façon précise, et il est facile de se procurer ces deux poisons en grandes quantités et toujours identiques à eux-mêmes.

A. — ABRINE. L'abrine constitue le principe actif des graines de jéquirity (*abrus precatorius*), dont la macération fut introduite en 1882 par de Wecker dans la thérapeutique ophtalmologique pour le traitement du trachome. C'est une substance éminem-



ment toxique, qui présente les plus grandes analogies avec les diastases, les venins et les toxines microbiennes. Comme la plupart de ces dernières, elle est précipitable par l'alcool et est très sensible à l'action de la chaleur; le chauffage au-dessus de 65° la détruit; le mélange avec de petites quantités de teinture d'iode, de chlorure d'or ou d'hypochlorites alcalins la rend inoffensive.

Les effets physiologiques qu'elle produit sont variables suivant la voie d'inoculation et suivant la dose. Instillée, même en dilution très étendue, sur les muqueuses, particulièrement sur la muqueuse conjonctivale, elle provoque une violente inflammation et même une véritable nécrose des tissus. L'inoculation sous-cutanée détermine de l'œdème, l'épilation des surfaces couvertes de poils, et, à dose très faible, elle produit une vive irritation de la muqueuse intestinale, de la diarrhée, puis une véritable cachexie. Les animaux qui succombent à l'empoisonnement aigu par l'abrine présentent un piqueté hémorrhagique sur toute la surface de l'intestin grêle, de la congestion du foie, de la rate et des reins, accompagnée d'albuminurie.

L'ingestion provoque les mêmes lésions; mais il faut des doses beaucoup plus considérables.

L'abrine que nous avons utilisée pour la plupart de nos expériences était préparée de la façon suivante :

Dans un appareil à déplacement, on fait macérer pendant 24 heures de la farine de jéquirity avec de l'eau distillée stérile: on déplace ensuite l'eau par l'éther sulfurique, on décante l'éther, et on évapore dans le vide, à basse température, le liquide qui reste dans l'appareil. On obtient ainsi, à l'état sec, l'abrine du jéquirity mélangée à une foule d'impuretés qu'il est impossible d'éliminer sans lui faire perdre une grande partie de son activité toxique. En cet état, on peut la conserver très longtemps: elle se présente sous forme de lamelles écailleuses d'un vert noirâtre. On peut la dissoudre au fur et à mesure des besoins dans de l'eau phéniquée à 5 0/0, sans alcool.

La toxicité de l'abrine ainsi préparée est telle qu'il suffit de 4 milligr. pour tuer en 48 heures un lapin de 2 kilogr. (Une dose supérieure à 1 milligramme n'agit pas plus vite.)

Avec 0<sup>mgr</sup>, 1 les lapins se cachectisent et succombent en 12 à 15 jours.

Pour la souris, une dose de 0<sup>mgr</sup>,001 suffit à donner la mort en 48 heures. Le cobaye, proportionnellement à son poids, est moins sensible; il ne se cachectise pas aussi facilement que le lapin et n'est tué en 48 heures que par une dose de 1 milligramme <sup>1</sup>.

Nous avons expérimenté l'abrine avec la plupart des animaux qu'on peut se procurer facilement. Nous avons trouvé que seuls le hérisson, la poule, la tortue, la couleuvre et la grenouille présentent une immunité relative très marquée à l'égard de ce poison. Il faut 10 milligrammes d'abrine pour tuer sûrement un hérisson ou une poule en 48 heures. La tortue succombe avec 30 milligrammes seulement, la couleuvre avec 5 milligrammes et la grenouille avec 1 milligramme. Nous reviendrons tout à l'heure sur ces faits.

VENINS. — Le venin des serpents dont nous nous sommes servis est celui que nous employons pour l'inoculation des chevaux qui fournissent le sérum antivenimeux à notre Institut. C'est un mélange de venins de *naja tripudians*, de *bungarus caeruleus*, de *trimeresurus*, de *cerastes*, de *bothrops lanceolatus*, et de *crotales* d'origines diverses.

Ce mélange nous sert aussi à l'épreuve des sérums antivenimeux par la méthode que l'un de nous a proposée à la commission d'expériences du « Royal College of Physicians and Surgeons » de Londres, le 29 juillet 1895 <sup>2</sup>. Les venins qui le constituent sont dissous ensemble dans une solution d'eau phéniquée à 5 0/0 sans alcool, que l'on a soin de conserver à l'abri de la lumière. La toxicité de la dilution est telle que 1 c. c. correspond à 10 milligrammes de venin sec, et que 1 milligramme, soit 0,1 c. c. en injection intraveineuse, suffit à tuer en 15 minutes un lapin pesant 1,800 grammes à 2 kilogrammes.

Par voie sous-cutanée, la même dose tue le lapin en 2 à 3 heures.

Le cobaye de 500 grammes environ succombe avec 0<sup>mgr</sup>,2 en 2 à 3 heures, et la souris blanche dans le même temps avec 0<sup>mgr</sup>,01.

1. Nous avons utilisé dans quelques expériences l'abrine purifiée de Merck qui nous a été fournie par la maison Poulenc. Mais cette abrine est à peu près deux fois moins toxique que celle préparée par le procédé que nous avons décrit.

2. Voir *British med. Journal*, 15 août, et *The Lancet*, 9 août 1895.



## II

IMMUNITÉ NATURELLE. — PROPRIÉTÉ DES HUMEURS DES ANIMAUX  
RÉFRACIAIRES

A) ANIMAUX NATURELLEMENT RÉFRACIAIRES A L'INTOXICATION PAR LE VENIN. — On sait déjà, par les études que nous avons antérieurement publiées et par celles d'autres expérimentateurs, qu'il existe des espèces animales très résistantes à l'intoxication par le venin des serpents. Les ophidiens venimeux, par exemple, ne sont nullement incommodés si on leur injecte sous la peau une quantité de venin égale à celle qui est normalement renfermée dans leurs deux glandes, et les serpents non venimeux, comme la couleuvre, supportent impunément les morsures successives de deux vipères vigoureuses. Cette constatation que nous avons faite maintes fois après Fontana, Kauffmann, etc., nous avait conduit à penser, avec ces savants, que les reptiles jouissent d'une indemnité parfaite à l'égard du venin.

Les études plus complètes que nous avons pu faire sur ce sujet nous obligent à rectifier cette conclusion trop absolue.

Nous avons injecté à deux cérastes d'Egypte et à un ophiophage de l'Indo-Chine une quantité de venin trois fois supérieure à celle contenue normalement dans les glandes respectives de ces serpents. Tous les trois ont succombé en quelques heures.

Nous avons fait mordre une couleuvre à collier successivement par deux cérastes dont le venin est environ quatre fois plus toxique que celui de la vipère péliade de France. Elle a succombé également.

On doit donc conclure de ces faits que les reptiles peuvent être tués par l'inoculation de doses considérables de venin. Ils sont très résistants à l'égard de ce poison, mais leur immunité n'est pas absolue.

Moins absolue encore est l'immunité de certains autres animaux tels que le porc, le hérisson et le mangouste, qui résistent dans beaucoup de cas aux morsures de serpents très dangereux, comme l'un de nous l'a montré. Toutefois, pour le mangouste, qui pèse environ 1,200 grammes, la limite de tolérance n'excède pas la quantité de venin nécessaire pour tuer 16 kilogrammes de lapin.

Nous avons cherché à nous rendre compte du mécanisme de cette immunité naturelle relative dont jouissent les ophidiens venimeux ou non venimeux et quelques mammifères à l'égard du venin.

En ce qui concerne les reptiles, cette immunité a été attribuée par quelques auteurs, notamment par Fraser, d'Edimbourg, à l'existence dans leur sérum d'une substance antitoxique.

Or, l'un de nous a établi, dans un précédent mémoire, que le sang des ophidiens, loin de posséder le pouvoir d'immuniser contre le venin les animaux auxquels on l'injecte, les tue, et que la mort ainsi produite est précédée de symptômes d'intoxication tout à fait différents de ceux que provoque le venin.

Les expériences que nous avons effectuées nous ont également montré :

1° Que le sang de tous les ophidiens, venimeux et non venimeux, présente à peu près le même degré de toxicité, quelle que soit l'espèce du reptile qui l'a fourni ;

2° Que le principe toxique du sang est détruit par le chauffage à 68°, alors que le venin n'est pas modifié à cette température ;

3° Que les animaux vaccinés contre le venin succombent lorsqu'on leur inocule une dose de sang d'ophidien mortelle pour les témoins ;

4° Que, cependant, le mélange de sang d'ophidien et de sérum antivenimeux est inoffensif.

Nous étions, par suite, amenés à conclure que le principe toxique du sang des reptiles est constitué par une substance différente du venin par ses effets physiologiques et par sa manière de se comporter vis-à-vis de la chaleur.

Il ne nous a pas été possible de déceler dans le sang de ces animaux, privé de sa toxicité par le chauffage, l'existence d'une substance antitoxique.

Nous avons injecté à un cobaye 2 c. c. et à une souris 1 c. c. de sang de *naja tripudians* chauffé 15 minutes à 68°. Cinq jours après, ces animaux ont succombé à l'inoculation d'épreuve de la dose minima mortelle de venin.

*Nous sommes donc fondés à croire qu'il n'existe, dans le sang des reptiles, aucune substance antitoxique capable de justifier l'immunité relative qu'ils possèdent à l'égard du venin, ou que, si*



*cette substance existe, elle se trouve juxtaposée à une substance toxique dont il ne nous a pas été possible de la séparer.*

Il nous faut donc chercher ailleurs l'explication de l'immunité naturelle de ces animaux.

Nous avons étudié à cet égard leur foie et le tissu nerveux de leurs centres céphalo-rachidiens.

Le foie, le cerveau et le bulbe d'un *naja tripudians* ont été exprimés avec soin pour en extraire la plus grande quantité possible du sang qu'ils renfermaient; on a ensuite broyé finement ces organes, et on les a fait macérer avec une petite quantité d'eau à la glacière pendant 24 heures.

Le liquide filtré sur papier a été divisé en deux parties égales pour chaque macération. Une partie de celui provenant du foie a été injectée préventivement sous la peau d'un cobaye. L'autre partie, mélangée à une dose de venin diluée dans la même quantité d'eau et sûrement mortelle en 2 heures, a été injectée à un second cobaye.

On a fait de même pour le liquide provenant de la macération des centres nerveux.

Les deux cobayes qui ont reçu le mélange de liquide et de venin ont succombé sans aucun retard. Les deux cobayes injectés préventivement avec le suc du foie et avec le suc de substance cérébrale ont reçu, le lendemain, la même dose de venin, et ont succombé également.

Donc le foie et les centres céphalo-rachidiens des reptiles ne renferment aucune substance possédant une action antitoxique sur le venin ou capable d'en modifier les effets.

Nous avons étudié, d'autre part, le sérum du mangouste et celui du hérisson. Le sérum de ces deux mammifères, mélangé à une dose de venin sûrement mortelle, retarde la mort d'une façon très manifeste, mais ne l'empêche pas.

Il n'a également que des propriétés préventives à peine marquées : 6 et 8 c. c. de sérum de hérisson, injectés 24 heures avant une dose de venin double de la dose minima mortelle, retardent seulement la mort de quelques heures.

Le porc qui, dans certains pays, est dressé spécialement pour la chasse des vipères qu'il dévore avec avidité sans être incommodé par leurs morsures, a un sérum totalement inactif *in vitro* sur le venin, et nullement préventif.

B) ANIMAUX NATURELLEMENT RÉFRACTAIRES A L'INTOXICATION PAR L'ABRINE. — Le hérisson, la poule et la tortue résistent, nous l'avons déjà dit, à des doses d'abrine considérables. Nous avons recherché par les expériences suivantes si le sang de ces animaux renfermait une substance antitoxique.

*Sérum de hérisson* (prélevé sans sacrifier les animaux, par ligature de la carotide).

Lapin, 1<sup>k</sup>,520 gr., reçoit préventivement en injection sous-cutanée 3 c. c. de sérum de hérisson et, 24 h. après, 1 millig. d'abrine, dose mortelle en 48 h. pour les témoins. Survie.

Lapin, 1<sup>k</sup>,770 gr., reçoit préventivement 2 c. c. de sérum de hérisson et, 24 h. après, 1 millig. d'abrine. Survie : 7 jours.

Lapin, 1<sup>k</sup>,880 gr., reçoit sous la peau un mélange de 1 c. c. de sérum avec 1 millig. d'abrine. Survie : 5 jours.

Lapin, 1<sup>k</sup>,900 gr., reçoit sous la peau un mélange de 1/2 c. c. sérum avec 1 millig. d'abrine. Survie : 48 h.

Le sérum du hérisson a donc des propriétés manifestement antitoxiques à l'égard de l'abrine, mais la quantité de sérum nécessaire pour empêcher les effets d'une dose mortelle en 48 heures est relativement considérable, puisqu'il en faut au moins 3 c. c.

*Sérum de poule.* Lapin, 1<sup>k</sup>,560 gr., reçoit préventivement 2 c. c. de sérum de poule normale et, 24 h. après, 1 millig. d'abrine. Survie : 48 h.

Lapin, 1<sup>k</sup>,350 gr., reçoit en injection sous-cutanée un mélange de 1 c. c. de sérum de poule avec 1 millig. d'abrine. Survie : 48 h.

*Sérum de tortue* (testudo lutaria). Lapin, 1<sup>k</sup>,450 gr., reçoit en injection sous-cutanée un mélange de 1 c. c. de sérum de tortue avec 1 millig. d'abrine. Survie : 48 h.

La poule et la tortue, bien que réfractaires à l'intoxication par l'abrine, ont donc un sérum totalement inactif *in vitro*, et nullement préventif à l'égard de ce poison.

C) LES ANIMAUX RÉFRACTAIRES PEUVENT-ILS PRODUIRE DES ANTITOXINES? — Profitant de la tolérance très grande des poules et des tortues à l'égard de l'abrine, nous avons cherché ce que devient cette substance lorsqu'on l'injecte à doses répétées à ces animaux.

Deux poules ont reçu chacune en 12 jours une quantité totale d'abrine égale à 8 milligrammes. L'une d'elles a été saignée après trois semaines. Son sérum a été éprouvé préventivement à la dose de 5 c. c., 24 heures avant l'injection de



1 milligramme d'abrine, et en mélange à la dose de 2 c. c. pour 1 milligramme d'abrine. Les deux lapins ont survécu; après avoir maigri pendant quelques jours. Le sérum de cette poule s'est donc montré actif sur l'abrine alors que le sérum de poule normale est inactif.

La même expérience faite avec des tortues a donné un résultat tout opposé.

Nous devons dire d'abord que nous avons éprouvé les plus grandes difficultés à conserver les tortues auxquelles nous injections tous les deux jours seulement 2 milligrammes d'abrine, dose très inférieure à celle qu'elles supportent d'ordinaire, puisque ces animaux ne succombent, en 48 heures, qu'à l'injection de 30 milligrammes de poison au moins. L'abrine reste accumulée dans leur organisme et, au bout de quelques semaines, ils meurent intoxiqués.

En interrompant les injections assez tôt, nous avons pu étudier le sérum de deux tortues sur onze mises en expérience. Ces tortues avaient reçu seulement en totalité l'une 20 milligrammes, l'autre 14 milligrammes d'abrine. Leur sérum, injecté à quatre souris blanches, 25 jours après la dernière injection d'abrine, s'est montré toxique au point de donner la mort en 24 heures, ce qui ne se produit généralement, chez ces animaux, qu'avec des doses d'abrine assez élevées. Un lapin qui a reçu 1 c. c. de sang de tortue abrinée est mort en 5 jours.

Nous avons observé des faits absolument semblables avec des grenouilles. Nous avons réussi à faire supporter à ces batraciens des doses d'abrine mortelles pour les témoins, mais, après un repos de deux semaines suivant la dernière injection, leur sérum était encore toxique pour la souris.

Quatre grenouilles ont reçu du 13 avril au 8 juin 1896 six injections de 1 milligr. d'abrine, espacées chacune de 8 à 12 jours. Le 8 juin, elles résistent à l'inoculation d'une dose de 2 milligr. d'abrine, mortelle en 2-3 jours pour deux témoins.

Le 23 juin, quinze jours après la dernière inoculation d'abrine, deux de ces grenouilles sont sacrifiées. Le sang du cœur est injecté dans le péritoine de deux souris blanches qui succombent, l'une en 48 heures, l'autre en 5 jours, avec les lésions mésentériques qui caractérisent l'intoxication par l'abrine<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> 1. Nous nous sommes assurés, à diverses reprises, que le sang normal de grenouille n'est pas toxique pour la souris.

Le 29 juin, les deux autres grenouilles qui n'ont pas reçu d'abrine depuis le 8 juin sont sacrifiées. Le sang de l'une d'elles est inoculé à une souris qui succombe en neuf jours.

Le sang de la dernière est inoculé à une autre souris, dans le péritoine, en même temps qu'une dose de 1/2 c. c. de sérum antiabrique de lapin. Cette souris ne présente aucun malaise.

Les grenouilles, déjà naturellement peu sensibles à l'abrine, peuvent donc acquérir, au moyen d'injections suffisamment espacées, l'immunité contre une dose de cette substance mortelle pour les grenouilles témoins.

Cependant, malgré leur immunité *acquise* surajoutée à leur immunité *naturelle*, leur sérum reste toxique pendant un temps très long et elles ne produisent pas d'antitoxines.

Ces faits nous permettent d'affirmer :

1° Que l'état d'immunité naturelle à l'égard des toxines n'implique nullement l'existence, dans le sang des animaux réfractaires, de substances antitoxiques spécifiques, et que ces substances, lorsqu'elles existent, ne sont jamais assez actives pour expliquer l'immunité relativement solide dont jouissent ces animaux ;

2° Que, seuls, les animaux à sang chaud naturellement réfractaires sont capables de former des antitoxines sous l'influence d'injections répétées d'abrine, mais que les animaux à sang froid réfractaires n'en produisent pas dans les conditions normales de leur existence !.

### III

#### IMMUNITÉ ARTIFICIELLE SPÉCIFIQUE

*Propriétés du sérum des animaux vaccinés contre le venin et contre l'abrine.*

A) SÉRUM ANTIVENIMEUX. — L'immunisation des animaux contre le venin des serpents s'effectue dans les meilleures conditions en suivant la technique décrite par l'un de nous dans un précédent mémoire. Nous avons vacciné depuis trois ans, par cette méthode, un grand nombre d'animaux, et nous possédons maintenant à l'Institut Pasteur de Lille des chevaux qui, depuis dix-

1. M. Metchnikoff a observé le même phénomène avec la toxine tétanique chez la tortue.



huit mois, fournissent un sérum extrêmement actif contre le venin. Ces chevaux reçoivent en une seule injection, sans en éprouver aucun effet, des doses de venin capables de donner la mort à 50 chevaux neufs. Leur sérum est actif au 1/200000 d'après la notation de Roux, c'est-à-dire qu'il suffit d'en injecter préventivement à un lapin une dose égale à un deux cent millième de son poids pour l'immuniser contre une dose de venin capable de tuer en 12 heures un lapin de même poids.

La rapidité extrême avec laquelle agit ce sérum sur les animaux neufs permet d'étudier son mode d'action d'une manière beaucoup plus précise qu'on ne pourrait le faire avec les autres sérums antitoxiques.

Si nous injectons, par exemple, dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin, 2 c. c. de sérum antivenimeux, l'immunité est acquise instantanément.

Nous pouvons, aussitôt après, ou bien 5 minutes, 10 minutes, 1 heure, 10 heures après l'introduction du sérum, injecter dans la veine de l'autre oreille du même lapin une quantité de venin capable de tuer les témoins en 15 minutes par voie intra-veineuse.

Thérapeutiquement, ce sérum agit avec une intensité aussi grande.

Prenons 4 lapins de même poids, auxquels nous injectons simultanément, par voie sous-cutanée, une quantité de venin calculée pour tuer en 2 heures. A l'un de ces lapins nous n'injectons pas de sérum : il succombe en deux heures, dans le délai prévu.

Aux 3 autres, nous injectons par voie intra-veineuse, 1 h. 45 minutes après le venin, une quantité de sérum égale à la 400<sup>e</sup> partie de leur poids (5 c. c. pour un lapin de 2 kilogrammes). Tous les trois restent en parfaite santé.

En injectant une quantité de sérum un peu supérieure, nous pouvons même intervenir encore plus tardivement, tant que ne se sont pas encore manifestés les premiers symptômes d'asystolie et d'asphyxie respiratoire qui surviennent très brusquement, peu d'instants avant la mort, et indiquent que le bulbe est atteint.

*Voilà donc un sérum qui, d'emblée, sans réaction préalable de l'organisme, produit l'insensibilisation absolue des cellules à l'égard du venin.*

C'est là un fait extrêmement important au point de vue de l'interprétation du mode d'action des sérums. Nous y reviendrons plus loin.

B) SÉRUM ANTIABRIQUE. — Dès 1891, Ehrlich avait réussi à immuniser des souris blanches contre l'abrine en leur faisant ingérer quotidiennement avec leur nourriture des doses croissantes de cette substance. Après quelques jours de ce régime, le sang des souris manifestait des propriétés nettement antitoxiques. Toutefois, l'immunité ainsi produite restait faible, car l'absorption de l'abrine, comme celle des venins, ne s'opère par les muqueuses gastrique et intestinale qu'en très petite quantité et avec une extrême lenteur, comme l'a montré le Dr Répin<sup>1</sup> dans un mémoire récent.

Nous avons réussi à vacciner des lapins et des cobayes contre cette toxine végétale par la voie hypodermique. Cette vaccination ne peut être réalisée qu'avec beaucoup de temps et de prudence. Il ne nous a pas fallu moins de 6 mois pour arriver, chez nos animaux, à une tolérance de 10 milligrammes, et, pour ne pas produire de cachexie, nous avons dû commencer par injecter tous les 4 jours, puis tous les 2 jours pendant 2 mois, des doses de 0<sup>msr</sup>,005, en suspendant les injections dès que les animaux commençaient à maigrir.

Nous conservons depuis près de deux ans des lapins et des cobayes qui supportent très facilement 100 milligrammes en une seule injection, ce qui correspond pour le lapin à une dose 1,000 fois mortelle.

Le sérum des lapins ainsi vaccinés est très antitoxique et énergiquement préventif. Il suffit d'en injecter 0,1 c. c. à un lapin neuf pour l'immuniser contre une dose de 2 milligrammes d'abrine injectée sous la peau 24 heures après le sérum. En mélange *in vitro*, 0,01 c. c. annihile les effets de 1 milligramme d'abrine.

#### IV

##### ACTION LOCALE DU SÉRUM ANTIABRIQUE ET DU SÉRUM ANTIVENIMEUX

Les sérums antiabrique et antivenimeux appliqués localement sur les muqueuses exercent une action préventive extrê-

1. Ces Annales, 1895, p. 517.



mement marquée, que nous mettons en évidence par l'expérience suivante:

Nous pratiquons, entre les paupières de l'œil d'un lapin, l'ins-tillation de quelques gouttes de sérum antiabrique en laissant la conjonctive s'imprégner pendant quelques instants, puis nous lavons l'œil à l'eau stérile.

Un quart d'heure après, nous instillons dans le même œil deux gouttes d'une solution à 1 0/0 d'abrine.

Un lapin témoin reçoit dans l'un des yeux la même dose d'abrine.

Après 24 heures, l'œil du lapin témoin est en pleine suppuration, les paupières sont agglutinées, et la conjonctive, fortement œdématisée, laisse exsuder de nombreux globules de pus.

\* L'œil du lapin lavé préventivement avec le sérum est absolument normal.

Nous avons effectué plusieurs expériences, en collaboration avec M. de Lapersonne, professeur de clinique ophtalmologique à Lille, en vue d'étudier les effets du sérum antiabrique sur l'ophtalmie jéquiritique expérimentale.

On sait qu'à la suite des travaux de de Wecker en 1882, plusieurs ophtalmologistes essayèrent le traitement du trachome et de certaines ophtalmies par la macération de graines de jéquirity. On produisait de la sorte une inflammation intense de la conjonctive, et la maladie initiale guérissait en même temps que l'ophtalmie surajoutée, qu'on qualifiait alors de *substitutive*. Malheureusement, dans beaucoup de cas, il se produisait une suppuration trop étendue, des ulcères de la cornée, et quelquefois même la fonte purulente de l'œil, de sorte que l'usage du Jéquirity fut bientôt abandonné <sup>1</sup>.

On pourrait peut-être revenir à son emploi lorsqu'il est utile de provoquer une inflammation artificielle, c'est-à-dire, en langage scientifique moderne, d'appeler vers la conjonctive une grande quantité de cellules migratrices capables de régénérer un tissu ou d'englober les microbes qui produisent une irritation locale persistante.

1. On attribuait alors l'activité de la macération de jéquirity à la présence d'un bacille spécial que Sattler avait décrit comme spécifique. Mais les travaux de Kobert et de Hellin ont montré depuis que ce bacille ne joue aucun rôle, et que le principe actif de ces graines est une substance albuminoïde très toxique, altérable par la chaleur, et à laquelle ils ont donné le nom d'*abrine*.

On pourrait y revenir surtout légitimement si, par l'usage judicieux du sérum d'animaux vaccinés contre l'abrine, il devenait possible de limiter l'inflammation au degré strictement utile.

Nos expériences ont eu précisément pour objet d'élucider cette question.

Nous avons instillé simultanément à 8 lapins, dans l'œil droit de chacun d'eux, deux gouttes d'une solution à 1 0/0 d'abrine.

Deux de ces lapins n'ont subi aucun traitement. Ils ont eu une ophtalmie purulente, sans ulcères de la cornée, qui a guéri spontanément en 8 jours.

Deux lapins ont été traités *au bout de six heures* par l'instillation de dix gouttes de sérum. Nous avons pris soin de faire pénétrer le sérum dans les culs-de-sac de la conjonctive en attirant légèrement les paupières en avant de l'œil. Ces lapins n'ont éprouvé aucune inflammation.

Deux lapins ont été traités *au bout de 24 heures* par la même dose de sérum. Ils étaient en pleine ophtalmie, et il a fallu leur décoller les paupières avec de l'eau tiède. Le lendemain, ils avaient l'œil ouvert, la conjonctive légèrement rouge, mais sans suppuration. Deux jours après, ils étaient complètement guéris.

Enfin, les deux derniers lapins ont été traités seulement au bout de 2 jours. 48 heures après l'instillation, ils avaient l'œil ouvert : l'ophtalmie a duré, chez eux, 3 jours de moins que chez les témoins.

L'action locale du sérum antiabrique est donc très énergique, et l'emploi de ce sérum permettrait probablement de reprendre dans la thérapeutique ophtalmologique humaine l'usage de l'abrine, puisqu'il deviendrait possible de limiter, suivant les nécessités de chaque cas, l'intensité de l'inflammation artificielle provoquée sur la conjonctive.

Les résultats de nos expériences sur les animaux justifieraient, à cet égard, des essais sur l'homme.

Le venin des serpents provoque sur la conjonctive des effets tout à fait semblables à ceux de l'abrine. Nous nous sommes assurés, par des expériences calquées sur les précédentes, que le sérum antivenimeux produit la même immunité locale des muqueuses que le sérum antiabrique.

Cette action locale des sérums antitoxiques sur les muqueuses



est intéressante non seulement à cause des applications pratiques auxquelles elle conduit, mais encore au point de vue doctrinal, pour l'interprétation des phénomènes de l'immunité artificielle passive. Nous reviendrons plus loin sur ce sujet.

## V

## ÉLIMINATION DES TOXINES INTRODUITES DANS L'ORGANISME CHEZ LES ANIMAUX NEUFS ET CHEZ LES ANIMAUX VACCINÉS

Lorsqu'on injecte de l'abrine à un lapin par voie intraveineuse à haute dose, 10 milligrammes par exemple, l'animal succombe en 36 à 40 heures, presque dans le même délai que s'il avait reçu une dose dix fois moindre, mais les lésions qu'il présente sont beaucoup plus accentuées et localisées surtout à l'intestin grêle.

Le sang du cœur, inoculé à des souris à la dose de 1/2 c. c. dans le péritoine, les tue en 48 heures : il est donc toxique.

L'urine, injectée à la même dose, ne produit aucun effet : les souris résistent parfaitement.

En raison de la nature des lésions, il paraissait probable que l'abrine s'élimine surtout par la voie intestinale. Nous avons recueilli tout le contenu de l'intestin grêle depuis l'estomac jusqu'au cæcum, et nous l'avons fait macérer pendant 24 heures à la glacière dans l'eau distillée stérile. Nous avons ensuite filtré notre liquide, d'abord au papier, puis à la bougie Chamberland, et nous l'avons évaporé dans le vide à basse température.

Le résidu ainsi obtenu a été redissous dans une petite quantité d'eau, et nous l'avons utilisé pour les épreuves suivantes :

1<sup>o</sup> Deux souris blanches reçoivent chacune sous la peau du ventre 1/2 c. c. de la solution d'extrait intestinal. Ces deux souris succombent en 48 heures ;

2<sup>o</sup> Deux souris reçoivent chacune la même quantité d'extrait mélangé à 1 c. c. de sérum de lapin vacciné contre l'abrine. Elles restent en bonne santé.

Chez le lapin intoxiqué par l'abrine, cette substance s'élimine donc en grande partie par l'intestin, et on peut la retrouver dans l'intestin grêle.

Nous avons répété la même expérience avec un lapin vacciné

qui a été sacrifié 24 heures après l'injection de 50 milligrammes d'abrine (ce lapin en supportait 100 milligrammes en une seule dose sans être malade).

Le sang de ce lapin a été inoculé à la dose de 1 c. c. à deux souris qui sont restées très bien portantes.

Le contenu de l'intestin grêle, traité exactement suivant la technique que nous avons suivie pour le lapin non vacciné, s'est montré également inoffensif pour deux autres souris et pour un cobaye auquel nous en avons injecté une grande quantité sous la peau.

La substance toxique s'est donc transformée ou modifiée dans l'organisme du lapin vacciné au contact de ses cellules ou de ses humeurs, de telle sorte qu'il est impossible d'en retrouver des traces soit dans le sang, soit dans les urines, soit dans le contenu intestinal.

## VI

### DIAGNOSTIC DES TOXINES PAR LES SÉRUMS

On sait que les recherches de Pfeiffer, Charrin et Roger, Lœffler et Abel, Gübler, Bordet, Widal etc., ont montré qu'il est possible d'effectuer le diagnostic précis des microbes pathogènes en utilisant les propriétés spécifiques, bactéricides ou agglutinantes que possèdent à l'égard de ces microbes le sérum des animaux vaccinés ou en état d'infection. Dans beaucoup de circonstances la valeur de cette méthode, dite de *sérodagnostic*, est très précise; elle permet par exemple de différencier certains vibrions cholériques d'autres vibrions non pathogènes, le bacille d'Eberth du *Bac. coli*, etc.

On a vu au précédent chapitre que nous avons été amenés à appliquer le même principe à l'analyse des toxines. L'un de nous en collaboration avec Hankin, d'Agra<sup>1</sup>, avait déjà réalisé cette application à propos de venin. L'occasion s'est présentée de faire l'épreuve de cette intéressante méthode dans les deux circonstances que voici :

Les indigènes de certains districts de l'Inde empoisonnent fréquemment, dans un but de vengeance, les animaux domestiques qui appartiennent à leurs ennemis, et les poisons qu'ils

1. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1896 n° 4, p. 203.



emploient le plus volontiers sont ceux qu'ils savent devoir échapper à l'analyse des experts près les tribunaux. Deux substances sont généralement préférées : le jéquirity et le venin des serpents.

M. Hankin, directeur du laboratoire bactériologique d'Agra, eut à examiner des linges qui avaient été introduits dans le rectum de vaches mortes avec tous les symptômes d'un empoisonnement aigu.

Se trouvant dans l'impossibilité de déterminer chimiquement la nature du poison employé, il fit un extrait concentré avec les linges et le divisa en deux portions égales. L'une fut inoculée sous la peau d'un lapin qui mourut en moins d'une heure avec tous les signes de l'intoxication par le venin des serpents; l'autre fut mélangée à une petite quantité de notre sérum antivenimeux et injectée ensuite à un second lapin qui resta très bien portant.

La nature exacte du poison des linges était ainsi manifestement révélée.

Toujours dans le même but criminel, les Indiens se servent d'un morceau de bois court, taillé en forme de massue, dont la grosse extrémité porte, encastrés dans des trous, plusieurs petites baguettes pointues constituées par une substance dure, grisâtre, assez semblable par la forme, la couleur et les dimensions, à des crayons de nitrate d'argent.

Armés de ce morceau de bois qu'ils cachent aisément dans la main, ils frappent les animaux de manière à produire plusieurs plaies à peine visibles, dans lesquelles se brisent les pointes de l'instrument.

Nous avons reçu de M. Hankin quelques spécimens de ces pointes en vue de rechercher s'il n'entrait pas de jéquirity dans leur composition. La pâte dont elles sont formées se gonfle et se désagrége lentement dans l'eau. Nous en avons dissous 0 gr. 50 dans 6 c. c. d'eau. 1/2 c. c. de cette solution tue en 48 heures un lapin de 2 kilos, et on retrouve, à l'autopsie de l'animal, toutes les lésions caractéristiques de l'empoisonnement par l'abrine : œdème de la région inoculée, congestion du foie et des reins, piqueté hémorrhagique de la muqueuse intestinale et du mésentère.

La même quantité de solution, mélangée à 2 c. c. de sérum

d'un de nos lapins vaccinés contre l'abrine, n'a produit aucun effet toxique.

Nous l'avons inoculée ensuite à la dose de 1 c. c. à 2 lapins et à 2 cobayes vaccinés qui n'en ont éprouvé aucune malaise.

Par suite, il y a lieu d'affirmer que le principe actif des pointes est bien identique, comme le supposait Hankin, à celui des graines de jéquiritia.

Il ne paraît pas douteux que, dans l'avenir, ce procédé d'analyse physiologique des toxines animales, végétales ou microbiennes par les sérums ne trouve un emploi fréquent, soit pour les recherches de laboratoire, soit dans les expertises de toxicologie en médecine légale. L'organisme vivant étant un réactif autrement sensible et sûr que les réactifs chimiques les plus précis, on aura peut-être des occasions fréquentes de recourir à ce mode d'expérimentation lorsqu'il s'agira de déterminer la nature exacte de ces poisons dérivés de la cellule vivante, animale, végétale ou microbienne, dont l'importance pathologique commence à peine à se révéler à nous depuis quelques années.

## VII

### ACTION DE LA CHALEUR ET DE QUELQUES SUBSTANCES CHIMIQUES SUR LES SÉRUMS ANTITOXIQUES.

Depuis que Behring a découvert le principe du pouvoir antitoxique des sérums d'animaux vaccinés contre la diphtérie et le tétanos, beaucoup d'expérimentateurs, parmi lesquels il convient de citer, après Behring lui-même, Fraenkel, Wassermann, Brieger et Boer, etc., ont cherché à isoler de ces sérums la substance active.

On a expérimenté à peu près tous les corps chimiques qui précipitent à froid les matières albuminoïdes (alcool, sulfate d'ammoniaque, sulfate de magnésie, nitrate de soude, phosphate de soude, chlorures de calcium et de sodium, acides minéraux et organiques en solutions étendues, etc.). L'emploi de ces réactifs aboutit invariablement à l'obtention d'un produit qui renferme diverses albuminoïdes du sérum, mais dont les propriétés antitoxiques sont très diminuées.

Brieger et Boer, dans un travail récent<sup>1</sup>, pensent avoir

1. *Zeitschrift für Hygiene*, 1896, fascicule 2.



obtenu un résultat meilleur en recourant à une méthode nouvelle.

Cette méthode consiste à combiner les antitoxines avec un sel métallique, tel que le sulfate de cuivre, le sublimé, le sulfate ou le chlorure de zinc, et à décomposer ensuite la combinaison formée au moyen d'une substance qui n'altérerait pas les antitoxines, le gaz acide carbonique par exemple.

Le sulfate et le chlorure de zinc ont surtout été employés avec succès.

A 10 c. c. de sérum antidiphthérique, Brieger et Boer ajoutent 20 c. c. d'une solution de sulfate de zinc à 1 0/0 : le précipité lavé est dissous dans de l'eau légèrement alcaline, et on précipite le zinc par un courant d'acide carbonique. Par ce procédé, ils ont réussi à retirer de 10 c. c. de sérum 0 gr. 10 centigrammes d'une poudre soluble dans l'eau et possédant, au dire des auteurs, toutes les propriétés des antitoxines.

Nous avons cherché de notre côté à déterminer les caractères de la substance antitoxique des sérums, en étudiant les effets que produisent sur cette substance la chaleur et les réactifs chimiques qui modifient ou détruisent plus ou moins rapidement les toxines.

A l'égard de la chaleur, les divers sérums antitoxiques présentent une sensibilité très variable. Les uns, le sérum antidiphthérique et le sérum anti-abrique par exemple, perdent rapidement leurs propriétés préventives par le chauffage à partir de 58°.

Le sérum antivenimeux, au contraire, est beaucoup plus stable. Il n'est pas modifié par un chauffage d'une heure à 56° en tube clos.

Il ne s'atténue rapidement qu'à partir de 68°, et, dès que l'albumine commence à se coaguler, son activité disparaît tout à coup.

Il semble donc qu'une certaine corrélation existe entre la résistance des toxines à la chaleur et celle de leurs sérums antitoxiques.

Voyons maintenant si les réactifs chimiques qui altèrent les toxines exercent la même action sur les antitoxines.

Nous savons, par les travaux antérieurs de l'un de nous, que le venin, en solution même très concentrée, perd immédiate-

ment sa toxicité si on le mélange avec des quantités très faibles d'hypochlorite de chaux. Il suffit, par exemple, de 0 gr. 005 d'hypochlorite pour détruire *in vitro* 10 milligrammes de venin de cobra.

Le chlorure d'or possède les mêmes propriétés, quoique un peu moins énergiques.

Ces deux substances détruisent avec la même puissance l'abrine et la plupart des toxines microbiennes, celles de la diphtérie et du tétanos par exemple.

Si nous ajoutons à 5 c. c. de sérum antivenimeux de cheval 1 c. c. d'une solution récente à 10 0/0 d'hypochlorite de chaux, telle que 1 c. c. peut dégager 10 c. c. de chlore, il se produit immédiatement dans la masse du sérum un trouble albumineux indiquant que l'albumine subit un commencement de coagulation.

Injectons à un lapin ce mélange par voie intraveineuse, il n'en éprouve aucun dommage.

Une demi-heure après, inoculons à ce même lapin par voie intraveineuse, une dose de venin mortelle en 15 minutes : il résiste parfaitement.

Faisons la même expérience avec 5 c. c. de sérum de cheval normal additionné de 1 c. c. de la solution d'hypochlorite, afin de voir si la présence de cette petite quantité d'hypochlorite dans le sérum suffit à préserver.

Le lapin auquel nous injectons ce mélange de sérum normal et d'hypochlorite reçoit, une demi-heure après, la même dose de venin que le précédent. Il succombe sans aucun retard.

Si nous mélangeons la même quantité d'hypochlorite à une solution de 5 milligrammes de venin de cobra dans 5 c. c. d'eau, et que nous injectons ce mélange à un lapin, celui-ci n'en éprouve aucun malaise.

Si, d'autre part, nous mélangeons 5 milligrammes de venin de cobra avec 5 c. c. de sérum normal, et si nous faisons agir l'hypochlorite sur ce mélange à la dose de 1 c. c. d'une solution à 10 p. %, nous constatons que, *malgré la présence de l'albumine du sérum*, le venin a été détruit et que l'injection de ce mélange sous la peau d'un lapin ne produit aucun effet toxique.

*Donc l'hypochlorite de chaux, mélangé au sérum à des doses qui détruisent le venin immédiatement, ne modifie pas l'antitoxine.*



Pour supprimer le pouvoir préventif du sérum, il faut au moins 2 c. c. de la solution d'hypochlorite de chaux au 1/10, soit 20 c. c. de chlore. Mais l'injection de ce mélange très riche en chlore doit être faite sous la peau pour ne pas tuer les lapins.

Le chlorure d'or, mélangé à la dose de 0 gr. 01 par 5 c. c. de sérum, laisse également intacte l'antitoxine, alors qu'à une dose dix fois moindre il détruit l'activité de 5 milligrammes de venin. Il en est de même de l'iode, ainsi que le montrent les expériences suivantes :

Un lapin pesant 4<sup>k</sup>,880 reçoit dans la veine marginale de l'oreille un mélange de 5 c. c. de sérum antivenimeux de cheval avec 1 c. c. d'une solution à 1 p. 100 de chlorure d'or. Une demi-heure après, on injecte, dans la veine marginale de l'autre oreille, une dose de venin mortelle en 15 minutes. Le lapin ne présente aucun malaise.

Un lapin pesant 4<sup>k</sup>,670 reçoit, en même temps et dans les mêmes conditions, un mélange de 5 c. c. de sérum normal de cheval avec 1 c. c. de la solution de chlorure d'or, et, une demi-heure après, la même dose de venin que le précédent. Il succombe en 12 minutes.

Un lapin pesant 4<sup>k</sup>,590 reçoit sous la peau du flanc droit un mélange de 5 c. c. de sérum antivenimeux avec 1 c. c. de solution iodo-iodurée de Gram. 2 heures après, on lui injecte sous la peau du flanc gauche 2 milligrammes de venin, dose mortelle en 2 heures pour un témoin. Il n'est pas malade.

Des expériences semblables, effectuées avec le sérum anti-abrique de nos lapins vaccinés avec l'iode et le chlorure d'or, nous ont donné les mêmes résultats.

Ces faits montrent donc que les antitoxines du sérum des animaux vaccinés contre l'abrine et contre le venin ne sont pas modifiées par les réactifs chimiques qui, aux doses que nous avons employées, détruisent l'abrine et le venin avec une grande énergie.

## VIII

### MÉLANGES « IN VITRO » DES TOXINES ET DES SÉRUMS ANTITOXIQUES

L'un de nous a déjà montré, dans un précédent mémoire<sup>1</sup>, que si l'on chauffe à 70° en tube scellé un mélange de venin et de sérum antivenimeux, le sérum perd rapidement, à cette température, son pouvoir antitoxique, tandis que le venin reste intact. Alors que le mélange avant chauffage était inoffensif, il

<sup>1</sup> Ces *Annales*, avril 1895.

devient aussi toxique, après chauffage, que si on inoculait le vaccin seul.

Plus récemment, M. Wassermann, dans un mémoire<sup>1</sup> sur l'immunité, a constaté, de son côté, que la toxine pyocyanique qui résiste à la température de l'ébullition n'est également pas modifiée, si on la mélange avec du sérum d'animaux vaccinés contre cette toxine. En inoculant à des cobayes un mélange, préalablement chauffé, de toxine et de sérum pyocyaniques, il a constaté que le mélange donnait la mort, comme si la toxine seule avait été injectée.

Ces expériences ne peuvent être effectuées qu'avec les toxines résistantes à la chaleur, comme le venin des serpents et la toxine pyocyanique, car l'abrine et la plupart des toxines microbiennes sont altérées ou détruites par le chauffage à 68°.

D'autre part, nous avons constaté les faits suivants :

Mélangons *in vitro* 5 c. c. de sérum anti-venimeux avec 4 milligr. de venin de cobra, et injectons ce mélange à un lapin par voie intraveineuse. L'animal reste parfaitement bien portant.

Une heure après, inoculons de nouveau à ce lapin 1 milligramme de venin par voie intraveineuse. Il succombe 35 minutes après, avec un retard de 20 minutes sur le témoin, comme s'il avait reçu préventivement une dose de sérum insuffisante pour le protéger.

Ajoutons à 5 c. c. de sérum antivenimeux un mélange de 4 milligr. de venin avec 1 c. c. d'une solution à 10 % d'hypochlorite de chaux titrant 10,000 c. c. de chlore par litre. Il se forme dans le liquide un trouble immédiat. Nous pouvons, néanmoins, l'injecter impunément par voie intraveineuse à un lapin et, 1 heure après, ce lapin supporte sans malaise l'inoculation intra-veineuse de 1 milligramme de venin, comme s'il avait reçu préventivement le sérum seul.

Le sérum a donc conservé ici son pouvoir antitoxique, tandis que le venin a été détruit par l'hypochlorite.

Des expériences que nous venons de citer et de celles de Wassermann on peut donc tirer les conclusions suivantes :

*Dans un mélange in vitro de toxine et de sérum antitoxique, la toxine ne semble pas altérée ni modifiée par l'antitoxine. Il faut, par suite, admettre :*

1. *Zeitschrift für Hygiene*, 1896, p. 263.



*Ou bien que ces deux substances restent intactes à côté l'une de l'autre :*

*Ou bien qu'elles contractent une combinaison très instable que la chaleur et diverses substances chimiques dissocient facilement en restituant à l'une ou à l'autre les propriétés qu'elle possédait avant le mélange.*

## IX

### MÉCANISME DE L'ACTION LOCALE DES SÉRUMS ANTITOXIQUES

Reprenons maintenant l'une des expériences que nous avons citées tout à l'heure, relatives à l'action préventive locale du sérum anti-abrique.

Lorsque nous instillons quelques gouttes de ce sérum entre les paupières d'un lapin neuf, il ne se produit pas de diapédèse leucocytaire et on ne constate aucune modification apparente des tissus de la conjonctive.

Cependant, si après avoir lavé l'œil de ce lapin avec de l'eau distillée stérile, nous laissons tomber à sa surface deux gouttes d'une solution d'abrine, nous n'observons ultérieurement aucune réaction inflammatoire, tandis que cette même solution d'abrine provoque sur l'œil d'un lapin non traité, ou sur l'autre œil du même lapin, une violente ophtalmie. L'animal n'avait donc aucune immunité active à l'égard de l'abrine, mais les cellules de sa conjonctive qui ont été imprégnées par le sérum sont devenues immédiatement insensibles à l'action irritante du poison. Voyons si une substance chimique très active sur l'abrine, l'hypochlorite de chaux par exemple, qui, en solution au centième, ne provoque pas d'ophtalmies, peut produire les mêmes effets que le sérum antiabrique.

Instillons entre les paupières de l'œil droit d'un lapin quelques gouttes de solution à 1 0/0 d'hypochlorite de chaux. Laissons l'hypochlorite en contact avec la conjonctive pendant 2 minutes, puis irriguons largement l'œil avec de l'eau distillée.

Aussitôt après, instillons dans l'œil gauche du même animal quelques gouttes de sérum antiabrique. Laissons en contact 2 minutes, et lavons comme tout à l'heure avec de l'eau distillée.

Cinq minutes après, laissons tomber dans chacun des deux yeux du lapin 2 gouttes d'une solution concentrée d'abrine (10 milligr. par c. c.).

Le lendemain, nous trouvons l'œil gauche, traité par le sérum, complètement ouvert et normal.

L'œil droit, traité par l'hypochlorite, est rouge, œdématié, et laisse exsuder de nombreux leucocytes.

Cette expérience montre que le sérum n'agit pas localement à la manière de l'hypochlorite de chaux. Il insensibilise en quelque sorte les cellules de la conjonctive vis-à-vis de l'abrine, à la manière d'un anesthésique local, ou bien il les imprègne de façon à réaliser, dans l'intérieur de ces cellules, les conditions de nos expériences de mélange *in vitro*.

L'hypochlorite de chaux, au contraire, ne produit pas cet effet, quoiqu'il détruise très bien l'abrine lorsqu'on le mélange à celle-ci.

## X

### ACTION DES TOXINES ET DES SÉRUMS ANTITOXIQUES SUR LES LEUCOCYTES

Dans un travail effectué sous la direction de M. Metchnikoff, G. Chatenay a montré que, chez les animaux non vaccinés auxquels on injecte de l'abrine, du venin ou une toxine microbienne à dose mortelle, il se produit toujours une hypoleucocytose très marquée et progressive depuis le moment de l'injection jusqu'à la mort. Au contraire, chez les animaux vaccinés, il a observé dans tous les cas une augmentation considérable du nombre des leucocytes pendant plusieurs heures après chaque injection de toxine.

Nous avons essayé de nous rendre compte des effets immédiats de l'abrine et du venin sur les leucocytes des animaux neufs et sur ceux des animaux vaccinés. Après nous être heurtés à l'impossibilité de trouver aucun réactif qui nous permit de précipiter et de déceler dans les organes ou les cellules la présence de ces poisons solubles, nous nous sommes arrêtés à un dispositif inspiré par les expériences de Kobert, à Dorpat, sur l'absorption des sels de fer par l'organisme, et qui nous a parfaitement réussi avec l'abrine.

Dans une petite allonge en verre, munie d'une bourre de coton lâche à son extrémité effilée, nous avons placé une couche un peu épaisse de noir animal porphyrisé, lavé, puis stérilisé à la chaleur sèche.



Sur ce noir, nous avons filtré une quantité connue d'abrine. Le liquide à sa sortie du noir a été recueilli, et sa toxicité, éprouvée sur le cobaye, a été trouvée réduite aux deux cinquièmes de ce qu'elle était avant filtration. Le noir avait donc retenu les trois cinquièmes de la quantité d'abrine qui l'avait traversé.

Après un lavage rapide destiné à enlever l'abrine adhérente aux grains de noir et non absorbée par ceux-ci, nous avons étalé le noir sur du papier stérile et nous l'avons desséché à basse température dans le vide.

Ce noir animal abriné, inoculé en émulsion très fine dans le péritoine de jeunes cobayes, les tue en 48 heures.

A deux cobayes neufs et à deux cobayes vaccinés, préalablement préparés au moyen d'une injection intra-péritonéale de bouillon, nous avons inoculé la même quantité de noir imprégné d'abrine dans la cavité abdominale.

Deux heures après, l'exsudat prélevé avec une pipette a été examiné en colorant les lamelles à l'éosine et au bleu de méthylène.

Dans l'exsudat des cobayes vaccinés, on trouvait tous les grains de noir englobés dans des leucocytes éosinophiles et dans des grands leucocytes mononucléaires neutrophiles. Beaucoup de leucocytes polynucléaires étaient littéralement bondés de granulations noires.

Au contraire, dans l'exsudat des cobayes non vaccinés, quelques granulations seulement étaient absorbées par les globules. Le plus grand nombre restait libre. La différence d'aspect des préparations était très nette.

Dans une autre expérience, nous avons introduit dans le péritoine d'un cobaye vacciné une petite quantité d'exsudat chargé de noir, provenant du péritoine d'un cobaye non vacciné, et prélevé 2 heures après l'inoculation. Alors que les granulations de noir étaient pour la plupart libres dans l'exsudat avant l'injection, nous les avons retrouvées presque toutes englobées 2 heures après, dans le péritoine du cobaye vacciné.

Nous avons fait la même expérience avec un cobaye neuf préparé par une injection intra-péritonéale de bouillon (10 c. c.) et qui, 24 heures avant l'émulsion de noir abriné, avait reçu sous la peau 2 c. c. de sérum anti-abrique.

L'exsudat, prélevé 2 heures après l'injection du noir, mon-

trait de très nombreuses granulations englobées; quelques-unes seulement restaient libres.

Il est donc évident que, *chez les animaux vaccinés ou traités préventivement par le sérum anti-abrique, les grains de noir animal imprégnés d'abrine exercent une chimiotaxie positive et sont englobés par les leucocytes, tandis que, chez les cobayes neufs, ils ne subissent pas l'englobement, laissent diffuser peu à peu l'abrine qu'ils renferment et donnent la mort.*

Au cours de ces expériences, nous avons observé que l'exsudat péritonéal des cobayes vaccinés a un pouvoir préventif extrêmement énergique.

Nous avons étudié à cet égard l'exsudat de cobayes préparés au moyen d'une injection intra-péritonéale de bouillon. On sait que c'est là un moyen excellent de provoquer l'afflux d'un très grand nombre de leucocytes dans la cavité abdominale, et si, 24 heures après l'injection de bouillon, on retire avec une pipette à boule le liquide contenu dans cette cavité, on obtient ainsi un exsudat très riche en globules blancs.

Pour vérifier si le pouvoir préventif de l'exsudat est dû à la partie liquide ou aux leucocytes en suspension, nous avons fait l'expérience suivante en choisissant un cobaye hypervacciné contre l'abrine (ce cobaye supportait 100 milligrammes en une seule dose).

Vingt-quatre heures après une injection de 20 c. c. de bouillon dans la cavité péritonéale, nous prélevons la plus grande quantité possible de l'exsudat formé.

Cet exsudat, additionné de 1 c. c. d'eau salée à 5 0/00, est mis dans un tube à essai et centrifugé pendant 2 heures. Au bout de ce temps, le liquide clair qui surnage est décanté, et le dépôt de globules est encore mélangé avec 1 c. c. de sérum artificiel stérile. On centrifuge de nouveau pendant deux heures, puis on décante l'eau et on recommence une deuxième fois le lavage. Le dépôt est alors recueilli dans un verre à expérience et inoculé à deux cobayes neufs, pesant 300 et 320 grammes, dans la cavité péritonéale. 24 heures après, les deux cobayes reçoivent sous la peau 1 milligramme d'abrine. Ils restent en parfaite santé.

Un cobaye neuf, pesant 440 grammes, reçoit dans le péritoine 20 c. c. de bouillon normal; 24 heures après, l'exsudat est prélevé et centrifugé à deux reprises avec de l'eau salée physiologique. Le dépôt de leucocytes recueilli est injecté à un cobaye témoin pesant 480 grammes, qui reçoit 2 heures après 1 milligramme d'abrine sous la peau.

Ce dernier cobaye succombe en 48 heures.



Un cobaye hypervacciné contre l'abrine (il supporte 400 milligrammes d'abrine en une seule injection), pesant 780 grammes, reçoit dans le péritoine 20 c. c. de bouillon normal ; 24 heures après, l'exsudat péritonéal est prélevé, additionné de son volume de sérum artificiel et centrifugé pendant trois heures.

La partie liquide et le dépôt sont séparés avec soin et inoculés séparément à 2 cobayes *a* et *b*.

Le cobaye *a*, pesant 290 grammes, reçoit le dépôt de leucocytes émulsionné dans 1 c. c. d'eau stérile, sous la peau, et, 24 heures après, 1 milligramme d'abrine.

Le cobaye *b*, pesant 340 grammes, reçoit le liquide clair qui a été préalablement examiné au microscope et dans lequel on n'a pu trouver aucun leucocyte ; 24 heures après, il reçoit 1 milligramme d'abrine.

Les 2 cobayes restent en bonne santé, mais, dix jours après l'expérience, le cobaye *b* avait maigri de 40 grammes : il ne pesait plus que 300 grammes ; tandis que le cobaye *a* pesait 310 grammes au lieu de 290 grammes.

Nous avons essayé ensuite de rechercher si la substance antitoxique peut diffuser à travers les membranes et agir, par exemple, sur des toxines enfermées dans des sacs de collodion très minces, inclus dans le péritoine d'animaux vaccinés.

Un lapin hypervacciné contre l'abrine (il reçoit 400 milligrammes d'abrine en une seule injection) et pesant 2<sup>k</sup>,300, est laparotomisé le 9 juillet 1896. On introduit dans sa cavité péritonéale un sac de collodion parfaitement clos et renfermant 20 milligrammes d'abrine dans 2 c. c. d'eau. Le sac est retenu par un fil à la suture de la paroi abdominale. Le 17 août, on retire le sac. Son contenu est inoculé à un cobaye à la dose de 1 c. c. (représentant 10 milligrammes de la solution d'abrine primitive), et à un lapin à la dose de 1/2 c. c.

Le cobaye succombe après 3 jours, le lapin après 48 heures.

L'abrine avait donc diffusé en partie hors du sac, mais aucune substance antitoxique provenant des humeurs de l'animal n'avait pu pénétrer à l'intérieur du sac en quantité suffisante pour neutraliser la toxicité du poison. Il suffisait cependant de 1/2 c. c. du sérum de ce lapin pour détruire *in vitro* l'activité de 5 milligrammes d'abrine.

Un lapin neuf, pesant 4<sup>k</sup>,620, est laparotomisé le 10 juillet et reçoit dans le péritoine un sac de collodion renfermant 10 milligrammes d'abrine. La fermeture du sac, pratiquée à la cire, est parfaitement hermétique.

Ce lapin succombe 48 heures après l'opération.

Un lapin neuf, pesant 4<sup>k</sup>,800, reçoit, le 17 juillet, dans le péritoine, 2 sacs de collodion contenant l'un 10 milligrammes d'abrine, l'autre 5 c. c. de sérum antiabrique très actif. Mort après 48 heures.

Un lapin neuf, pesant 4k,670, reçoit, le 22 juillet, dans le péritoine, un sac de collodion contenant 5 c. c. de sérum anti-abrique.

Le 7 août, ce lapin est éprouvé par l'injection de 1 milligramme d'abrine. Il meurt après 48 heures.

Un lapin, pesant 4k,750, reçoit, le 6 août, dans le péritoine, un sac de collodion contenant 2 milligrammes de venin de cobra dissous dans 2 c. c. d'eau stérile. Meurt le 7 août, en 18 heures.

Un lapin, vacciné contre le venin, est laparotomisé le 4 août. On introduit dans sa cavité péritonéale un sac de collodion hermétiquement clos et renfermant 10 milligrammes de venin de cobra dissous dans 2 c. c. d'eau. Le 18 août, on retire le sac. Son contenu est inoculé à la dose de 0,5 c. c. à 2 lapins qui succombent en 1 heure et 1 h. 1/4.

Ces expériences montrent :

1° *Que la substance préventive du sérum des animaux vaccinés contre l'abrine se trouve en plus grande quantité dans l'intérieur des leucocytes de ces animaux, puisque les leucocytes débarrassés autant que possible de toute trace de sérum par trois lavages successifs gardent le pouvoir de conférer l'immunité quand on les introduit dans des organismes neufs ;*

2° *Que cette substance ne dialyse pas à travers les membranes de collodion extrêmement minces, tandis que les toxines, abrine et venin, dialysent, quoique avec lenteur, à travers ces membranes.*

## XI

### IMMUNITÉ ARTIFICIELLE PASSIVE, NON SPÉCIFIQUE.

Inoculons préventivement, à plusieurs séries de cobayes et de lapins, des sérums provenant d'animaux immunisés contre diverses toxines, telles que le venin, la toxine cholérique, la toxine tétanique, — ou contre diverses infections, telles que le charbon bactérien, le microbe de la peste humaine, le streptocoque, la rage, etc... Vingt-quatre heures après, éprouvons la résistance de tous ces animaux à l'égard de l'abrine en leur injectant, en même temps qu'à des témoins, une dose de cette substance sûrement mortelle en 48 heures, 1 milligramme.

Nous constatons que, tandis que les témoins succombent invariablement en 48 heures, certains animaux résistent ou présentent une assez longue survie.

Déjà, dans un précédent travail, nous avons signalé des faits analogues à propos du venin des serpents : nous avons vu

que le sérum des animaux hypervaccinés contre la rage se montrait actif *in vitro* et même préventif à l'égard du venin, — et que le sérum antitétanique présentait, mais à un degré beaucoup plus faible, les mêmes propriétés.

Avant nous, Duntschmann, Issaef et Pfeiffer avaient également montré que certains sérums ou certains liquides, tels que le bouillon normal, possédaient parfois des propriétés immunisantes très marquées contre diverses infections telles que la péritonite cholérique.

Les assertions de ces expérimentateurs et les nôtres ont été contestées par quelques savants.

Nous avons répété nos expériences et nous en avons effectué, avec l'abrine seule, quarante-trois nouvelles sur des cobayes et dix-sept sur des lapins. Ces animaux, divisés en plusieurs séries, ont reçu préventivement les substances suivantes :

- Eau salée physiologique; à 5 p. 1000;
- Bouillon normal fraîchement préparé;
- Sérum humain normal;
- de bœuf normal;
- de poule normale;
- antivenimeux de cheval;
- antitétanique *id.*;
- antidiphthérique *id.*;
- anticholérique *id.*<sup>1</sup>;
- antistreptococcique *id.*;
- antipesteux *id.*;
- anticharbonneux de lapin;
- antiabrique de lapin.

Vingt-quatre heures après l'injection préventive, tous nos animaux recevaient 4 milligrammes d'abrine.

Voici, résumés dans le tableau ci-après, les résultats que nous avons obtenus :

1. Le sérum anticholérique que nous avons employé nous a été fourni par MM. Roux, Metchnikoff et Salimbeni. Nous en avons expérimenté deux échantillons provenant de deux chevaux différents.



SUBSTANCES INJECTÉES	Poids des cobayes.	Quantité de subst. injectée.	+ Mort. — Survie.	Poids des lapins.	Quantité de subst. injectée.	+ Mort. — Survie.
Eau salée physiologique.....	0.530 0.290	5 cc 5 cc	+			
Bouillon normal fraîchement préparé.....	0.590 0.770 0.650 0.650 0.570 0.480 0.310	5 cc 5 cc 5 cc 5 cc 5 cc 5 cc 5 cc	— 11 jours — 6 jours — 15 jours — 10 jours — 14 jours — 9 jours	1.630 1.640	2 cc 5 cc	+ — 3 jours
Sérum humain normal.....	0.380 0.510 0.860 0.480	5 cc 5 cc 5 cc 5 cc	+			
Sérum de bœuf normal.....	0.730 0.700 0.500 0.600	5 cc 5 cc 5 cc 5 cc	— 5 jours — 9 jours — — 6 jours			
Sérum de poule normal.....	0.430 0.380	2 cc 2 cc	+	1.350	2 cc	+
Sérum antivenimeux de che- val.....	0.470 0.350	5 cc 5 cc	— 3 jours — 3 jours	1.950	5 cc	— 3 jours
Sérum antitétanique de che- val.....	0.470 0.480	5 cc 5 cc	— 4 jours — 4 jours	1.450	5 cc	— 4 jours
Sérum antidiphthérique de che- val.....	0.570 0.580	5 cc 5 cc	— 4 jours — 5 jours	1.700	5 cc	— 4 jours
Sérum anticholérique du che- val n° 1.....	0.430 0.700 0.760 0.770	5 cc 2 cc 2 cc 2 cc	— — 5 jours — 8 jours — 5 jours	1.450 1.880 1.800	5 cc 5 cc 5 cc	— 6 jours — —
Sérum anticholérique du che- val n° 2.....	0.400 0.500 0.450	5 cc 2 cc 2 cc	— — — 3 jours	1.680 1.770 1.600	2 cc 2 cc 2 cc	— 3 jours — 4 jours — 4 jours
Sérum antistreptococcique de Marmoreck.....	0.280 0.340	5 cc 5 cc	+			
Sérum antipesteux de cheval.....	0.400 0.580	5 cc 5 cc	— 3 jours — 3 jours	1.600 1.720	2 cc 2 cc	— +
Sérum anticharbonneux de lapin.....	0.350 0.390 0.400 0.470	1 cc 3 cc 3 cc 3 cc	+	1.420 1.450	1 cc 5 cc	+
Sérum antiabrique de lapin.....	0.460 0.560	2 cc 2 cc	— 5 jours	1.850	2 cc	— 3 jours

Il est donc incontestable que certaines substances telles que le bouillon fraîchement préparé, certains sérums normaux tels que celui du bœuf, ou d'animaux vaccinés, par exemple le sérum antitétanique, le sérum antidiphthérique, le sérum anticharbonneux, et le sérum anticholérique surtout, possèdent des propriétés nettement préventives à l'égard de l'abrine.

Ces propriétés préventives ne sont évidemment pas comparables, comme intensité d'action, à celles du sérum fourni par les lapins ou les cobayes immunisés contre l'abrine, mais elles sont assez manifestes pour donner aux animaux neufs un degré assez élevé de résistance et, dans quelques cas, l'immunité réelle contre une dose de poison sûrement mortelle pour les témoins.

*On voit donc que l'immunité artificielle passive contre certaines intoxications ou infections<sup>1</sup> peut être conférée par des substances qui ne possèdent aucun pouvoir spécifique.*

Nous pensons que cette immunité doit être envisagée comme résultant d'un état de stimulation particulier des cellules, qui permet à celles-ci de résister de façon durable ou temporaire à certains poisons.

Ces phénomènes nous expliquent les effets thérapeutiques favorables que beaucoup de médecins attribuent, depuis quelques années, aux injections d'eau salée, ou de sérums artificiels ou normaux dans le traitement de quelques maladies infectieuses.

## XII

### CONCLUSIONS

Des recherches qui précèdent, nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° Le sérum des animaux naturellement réfractaires aux toxines que nous avons étudiées ne possède que rarement des propriétés antitoxiques à l'égard de ces toxines. La poule par exemple, et la tortue résistent à des doses d'abrine très considérables ; cependant leur sérum est totalement inactif à l'égard de l'abrine.

Le même phénomène s'observe lorsqu'il s'agit de toxines microbiennes. C'est ainsi que M. Vaillard a constaté que la poule, réfractaire au tétanos, donne un sérum inactif sur la toxine tétanique.

Lorsque le sérum des animaux réfractaires est antitoxique, comme dans le cas du hérisson ou du mangouste pour le venin des serpents, le pouvoir antitoxique est toujours très peu développé et nullement en rapport avec le degré d'immunité.

1. F. MESNIL a montré qu'on pouvait conférer aux jeunes cobayes une résistance assez grande à l'égard du vibron de Massaouah en leur inoculant préalablement du bouillon dans le péritoine (ces *Annales*, 1896, p. 378).

*Il n'y a donc aucune corrélation entre l'état naturellement réfractaire que possèdent certains animaux et le pouvoir antitoxique de leurs humeurs à l'égard des toxines auxquelles ils sont insensibles ;*

2° Les animaux réfractaires, à sang chaud, peuvent produire des antitoxines sous l'influence d'injections répétées de doses non mortelles de toxines.

Les animaux réfractaires à sang froid ne produisent pas d'antitoxines dans les mêmes conditions ;

3° Les animaux réfractaires à sang froid, comme la grenouille, peuvent acquérir l'immunité contre des doses mortelles de toxine sans que leur sérum devienne antitoxique ;

4° Les sérums antitoxiques (antiabrique et antivenimeux) peuvent être utilisés pratiquement pour donner l'immunité passive à l'homme et aux animaux contre l'abrine et les venins, et pour le diagnostic des toxines dans les expertises de toxicologie.

Le sérum antiabrique possède une action préventive très marquée lorsqu'il est appliqué localement sur les muqueuses, et cette propriété peut permettre son emploi en thérapeutique ophtalmologique ;

5° La substance active des sérums antitoxiques n'est pas modifiée par certains réactifs chimiques qui détruisent ou altèrent profondément les toxines.

Elle n'altère pas les toxines par le mélange *in vitro*.

Elle paraît exister normalement en grande abondance dans le protoplasma leucocytaire des animaux vaccinés, d'où elle diffuse dans le sérum sanguin et dans d'autres liquides organiques.

Elle ne dialyse pas à travers les membranes.

Elle agit énergiquement sur les leucocytes des animaux neufs, comme les sérums préventifs antimicrobiens ;

6° Certaines substances dépourvues de toute action spécifique sur les toxines, telles que le bouillon de viande, le sérum normal de bœuf ou certains sérums d'animaux vaccinés contre diverses infections ou intoxications peuvent manifester chez des animaux neufs auxquels on les injecte des propriétés préventives manifestes à l'égard de diverses infections ou intoxications.

En résumé, nous pensons que l'immunité des animaux naturellement réfractaires, de même que l'immunité acquise, ne



doit pas être attribuée à la présence, dans le sérum des animaux réfractaires ou vaccinés, d'une substance chimique ayant la propriété de détruire ou de modifier les toxines.

Il reste encore à faire la démonstration de l'existence réelle de ce que nous avons appelé jusqu'ici la *substance préventive* du sérum des animaux vaccinés.

Les expériences que nous avons relatées dans les cinq derniers chapitres qui précèdent nous portent à nous demander si cette substance existe réellement, et si le pouvoir préventif des cellules et des humeurs qui en dérivent n'est pas, en réalité, un phénomène physique comme la motilité, l'inhibition, la chimiotaxie, etc...<sup>1</sup>.

Les faits exposés dans ce travail nous conduisent donc à admettre :

1° Que la fonction antitoxique est indépendante de l'immunité, puisque celle-ci peut exister alors que la fonction antitoxique ne se manifeste pas ;

2° Que les deux sortes d'immunité, naturelle et acquise, sont la résultante d'une propriété spéciale des cellules ;

Celles-ci, suivant les conditions de milieu où elles se trouvent placées, et suivant la composition de leurs éléments constitutants (protoplasma et substance nucléaire) subissent passivement l'influence des toxines comme un barreau de fer doux subit l'action d'un aimant.

Que ces conditions viennent à changer sous les influences extérieures les plus diverses (l'accoutumance à certains poisons par exemple), et l'état fonctionnel des cellules se modifiera en même temps. Tel le barreau de fer doux transformé en acier par la trempe, qui devient susceptible de conserver l'aimantation et de la transmettre de façon temporaire à d'autres barreaux de fer doux, ou de façon durable à d'autres barreaux d'acier.

Ainsi s'expliqueraient, suivant nous, les phénomènes de réceptivité et de résistance passagère ou définitive des organismes aux infections et aux intoxications.

1. De JAGER et M. ARTHUS ont émis une idée analogue à propos des enzymes, que ces savants considèrent comme des forces ou des propriétés de substances, et non comme des substances.

Voir de JAGER, *Virchow's Arch.* 121, p. 482, et M. ARTHUS, *Nature des Enzymes*. Paris, 1896.

# RECHERCHES SUR LE PNEUMOBACILLE DE FRIEDLÄNDER

PAR M. L. GRIMBERT

(Travail du laboratoire de M. Duclaux, à l'Institut Pasteur.)

## DEUXIÈME MÉMOIRE

---

Dans un premier mémoire publié dans ces *Annales*<sup>1</sup>, j'ai insisté sur l'importance que présente l'étude des propriétés fermentatives du pneumobacille de Friedländer en vue de sa différenciation avec les espèces voisines.

J'ai fait voir qu'il ne suffisait pas de s'en tenir aux caractères extérieurs de ses cultures et à leur examen microscopique pour établir l'identité de cet organisme, mais qu'il fallait observer particulièrement son action sur les hydrates de carbone. C'est ainsi que j'ai pu établir une distinction très tranchée entre le pneumobacille de Friedländer décrit par Frankland et celui que j'ai étudié.

Aujourd'hui, je viens compléter mes premières recherches par l'examen des propriétés d'un certain nombre de pneumobacilles isolés des eaux.

A. Lustig, dans son *Diagnostik der Bakterien des Wassers*<sup>2</sup>, signale comme ayant été trouvé dans l'eau par R. Mori<sup>3</sup>, un microbe encapsulé qu'il a nommé *bacillus capsulatus*. Cet organisme, dit-il, ressemble au *bacillus pneumoniae* de Friedländer; il est de forme elliptique ou bacillaire, d'une longueur de 0,9 à 1,6  $\mu$  et pourvu d'une capsule — souvent deux bacilles sont réunis dans la même capsule. — Il ne se colore pas par la méthode de Gram. Il est dénué de mouvements. Il se développe rapidement à la température de 36°-37°.

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. IX, p. 840, 1895.

2. Iéna, Gustav Fischer, 1893.

3. *Zeitschr. f. Hygiene*, Bd. IV, 4<sup>e</sup> est 1, 1888.

Il donne sur les plaques de gélatine des colonies non liquéfiantes, d'un blanc de porcelaine, rondes et saillantes.

En piqûre sur gélatine, culture en forme de clou.

Sur bouillon, trouble uniforme; au bout de 3 à 4 jours, il se forme sur les parois du verre une membrane blanchâtre.

Inoculé sous la peau des rats, il les tue en 2 ou 4 jours.

Ce sont là des caractères qui peuvent s'appliquer au pneumobacille de Friedländer lui-même, et c'est sans doute l'origine hydrique du microbe qui a empêché R. Mori de l'identifier à ce dernier.

Nous verrons tout à l'heure que ces scrupules doivent être levés, et que l'étude chimique de leurs fonctions permet de réunir en une seule espèce le *B. capsulatus* et le *B. pneumoniae* de Friedländer.

Le bacille de Friedländer se rencontre dans l'eau beaucoup plus fréquemment qu'on pourrait le croire. Il accompagne parfois le *B. coli* et a pu être confondu avec ce dernier par les auteurs qui se sont contentés d'un examen superficiel. Comme le coli-bacille, en effet, le pneumobacille ne prend pas le Gram, ne liquéfie pas la gélatine et fait fermenter le lactose. Il est vrai qu'il ne donne pas d'indol et qu'il est dénué de mouvement, mais les caractères que nous venons de citer suffisent largement pour en faire un *pseudo-coli*, dénomination dont on a tant abusé. Voilà pourquoi, sans doute, sa présence dans l'eau n'a pas été plus souvent signalée.

Les échantillons que j'ai examinés provenaient de diverses sources.

Le premier, que je désignerai par la lettre H, a été trouvé dans l'eau d'un village de Bretagne où sévissait la fièvre typhoïde, et dans laquelle je n'ai pu déceler non seulement un seul bacille d'Eberth, mais même un seul coli-bacille, ce qui peut paraître étonnant.

Les autres (bacilles B, G, J) ont été retirés d'eaux minérales naturelles telles qu'on les trouve dans le commerce.

En appliquant à l'étude de ces eaux le procédé Péré<sup>1</sup>, j'obtenais sur gélatine, après un ou deux passages en bouillon phéniqué, des colonies rondes et saillantes d'un blanc mat qui

1. PÉRÉ, Etudes sur les eaux d'Alger, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.



se distinguaient ainsi des colonies du *B. coli*, toujours un peu irrégulières et légèrement brunâtres par transparence, quand elles n'affectaient pas la forme classique de l'île de glace.

Les microbes provenant de ces colonies se présentaient au microscope sous forme de petits bacilles courts, entourés d'une auréole très nette surtout dans les cultures sur gélose, et ne se coloraient pas par la méthode de Gram. Sur gélatine, en piqûre, ils donnaient une culture en forme de clou, sur gélose une trace épaisse et glaireuse, et sur pommes de terre une culture abondante avec, parfois, un dégagement de bulles de gaz. Enfin, cultivés dans une solution de peptone, *aucun d'eux ne donnait d'indol.*

Mon premier soin fut de constater leur action pathogène sur les souris, comparativement avec l'échantillon type qui servit à mes premières recherches et que je désignerai par la lettre F.

Pour chacun d'eux, une culture sur bouillon âgée de 48 heures fut inoculée à des souris blanches, à la base de la queue.

Toutes les souris, à l'exception de celle qui avait reçu de la culture du bacille J, moururent dans l'ordre suivant.

Bacille F	}	en moins de 24 heures.
» H		
» B		au bout de 48 heures.
» G		au bout de 3 jours.
» J		(pas d'action pathogène.)

Il fut facile de retrouver dans le sang du cœur de la souris le microbe inoculé avec tous ses caractères et notamment avec son auréole.

Une culture, faite avec une trace de ce sang prélevé aseptiquement, servit pour plus de sûreté à faire une plaque de gélatine, où les colonies se montrèrent de nouveau avec leur forme de bouton saillant d'un blanc de porcelaine.

C'est avec une de ces colonies que futensemencé un tube de bouillon qui servit à son tour de semence pour l'étude des actions chimiques du bacille.

*Action sur le lait.* — Les auteurs<sup>1</sup> qui ont étudié cette action

1. ETIENNE. Le pneumobacille de Friedländer, Revue générale in *Archives de Médecine expérimentale*, 1895, p. 124.

ont obtenu des résultats inconstants avec des pneumobacilles de provenances variées. Nous retrouverons ici encore des différences très grandes entre les divers bacilles sur la façon dont ils se comportent envers le lait. Le lait stérilisé était contenu dans des tubes à essai maintenus à la température de 36°. Dans ces conditions, la coagulation a eu lieu dans l'ordre suivant :

Bacille	G	} en 24 heures.
—	H	
—	B	} le 4 <sup>e</sup> jour.
—	J	
—	F	le 13 <sup>e</sup> jour.

La coagulation du lait s'est donc montrée plus rapide avec les pneumobacilles d'origine hydrique qu'avec le pneumobacille type (F).

*Action sur les sucres.* — Chacun des bacilles en question fut ensemencé dans une série de tubes à essai renfermant une solution des hydrates de carbone suivants additionnée de peptone et de carbonate de chaux : lactose, saccharose, glucose, glycérine, mannite, dulcité et dextrine. Ces tubes étaient placés à l'étuve à 36°.

L'activité de la fermentation se traduisait par un dégagement gazeux plus ou moins abondant. Je désignerai par une double croix (+ +), les fermentations les plus actives.

	F (Frankland)	F	B	G	H	J
Lactose.....	+	+	+	++	+	++
Saccharose.....	+	+	+	++	++	+
Glucose.....	+	+	+	+	+	++
Glycérine.....	0	+	+	++	+	+
Mannite.....	+	+	+	+	+	+
Dulcité.....	0	++	++	++	0	0
Dextrine.....	+	++	+	++	Traces	+

Ainsi, tous les bacilles encapsulés isolés de l'eau faisaient fermenter la glycérine, ce qui les distingue immédiatement du

pneumobacille de Friedländer décrit par Frankland. Deux d'entre eux se conduisaient comme le bacille type F en attaquant tous les sucres, ce sont les bacilles B et G. Les deux autres n'avaient pas d'action sur la dulcité (bacilles H et J).

Il était surtout important de connaître la nature des produits formés et de comparer ces résultats avec ceux que nous avons obtenus précédemment. Ces nouveaux microbes allaient-ils distinguer, comme le bacille F, entre les glucoses et les saccharoses, et donner avec les premiers de l'acide lactique et de l'acide succinique avec les seconds ?

Mais auparavant, il importait de voir si le passage à travers l'organisme des souris avait pu avoir quelque influence sur leur pouvoir fermentatif, et dans ce but j'ensemençai avec le bacille F, ayant subi un passage sur souris blanche, un ballon de lactose et un ballon de glycérine.

Ces solutions, additionnées de craie, étaient préparées de la manière que nous avons indiquée dans notre premier mémoire<sup>1</sup>, et examinées au bout de 30 jours.

En comparant les résultats obtenus avec ceux que nous avait donnés antérieurement le même bacille avant son inoculation aux animaux, on voit que l'influence de cette inoculation peut être considérée comme nulle.

## LACTOSE

	F			F
	A	B	C	(souris)
Alcool éthylique.....	16,66	15,00	13,33	12,43
Acide acétique.....	30,66	19,53	21,36	25,66
Acide succinique.....	26,75	30,73	23,16	24,63
Acide lactique gauche.....	traces	traces	traces	0

## GLYCÉRINE

	F	F (souris)
Alcool éthylique.....	10	6,66
Acide acétique.....	11,82	14,46
Acide succinique.....	0	0
Acide lactique gauche.....	27,32	34,06

Ce point éclairci, j'ensemençai de la même manière chaque

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. IX, p. 840, 1895 \*



microbe encapsulé dans une solution de lactose et dans une solution de glycérine. Les ballons furent mis à l'étuve à 36° et examinés au bout d'un mois. Afin d'éviter les redites inutiles, je grouperai dans le tableau suivant les chiffres obtenus et qui se rapportent à 100 grammes de sucre mis en œuvre.

## LACTOSE

	F	H	B	G	J
Alcool éthylique .....	42 ± 43	41 ± 60	8 ± 86	10 ± 00	10 ± 00
Acide acétique.....	25 ± 66	25 ± 66	32 ± 96	13 ± 20	27 ± 56
Acide succinique .....	34 ± 63	20 ± 56	31 ± 53	8 ± 06	37 ± 56
Acide lactique gauche.....	0	0	0	0	0
	72 ± 72	66 ± 82	73 ± 35	31 ± 26	75 ± 42

## GLYCÉRINE

	F	H	B	G	J
Alcool éthylique... ..	6 ± 60	14 ± 14	6 ± 00	9 ± 14	19 ± 40
Acide acétique.....	14 ± 46	19 ± 18	24 ± 08	5 ± 52	2 ± 54
Acide succinique .....	0	0	0	0	0
Acide lactique gauche .....	24 ± 05	20 ± 90	12 ± 14	43 ± 84	47 ± 70
Acide formique.....	0	0	0	0	1 ± 98
	45 ± 11	54 ± 22	42 ± 22	58 ± 50	71 ± 62

Le premier fait qui se dégage de ces résultats, c'est que les pneumobacilles des eaux donnent comme le bacille F de l'acide lactique gauche avec la glycérine et de l'acide succinique avec le lactose.

Si l'on compare ensuite pour une fermentation déterminée les chiffres fournis par chaque espèce de microbe, on voit qu'ils varient dans des limites assez étroites.

Les écarts ne dépassent pas ceux que l'on observe entre

plusieurs fermentations provoquées par le même organisme, notamment dans la fermentation du lactose par le bacille F.

Ici, par exemple, dans la fermentation du lactose, l'alcool varie entre 10 grammes et 12<sup>g</sup>,43 ; l'acide acétique, entre 25<sup>g</sup>,66 et 32<sup>g</sup>,96 ; l'acide succinique, entre 29<sup>g</sup>,56 et 37<sup>g</sup>,56 ; seul le bacille G a donné pour ces deux derniers acides des valeurs beaucoup plus faibles.

Dans les fermentations de la glycérine, les différences sont plus accentuées et nous voyons le bacille J donner de l'acide formique.

Malgré cette production d'acide formique par le bacille J, l'absence d'action sur la dulcité de ce même bacille et du bacille H et les écarts obtenus entre les résultats des diverses fermentations, je crois que l'ensemble des autres caractères permet de réunir ces bactéries de l'eau au pneumobacille de Friedländer pour former une sorte de groupe naturel.

Les différences observées dans la virulence et dans la coagulation du lait, ainsi que celles que je viens de signaler, doivent être attribuées, à mon avis, à la plus ou moins grande activité ou à l'éducation de la semence, et je ne pense pas qu'il soit nécessaire de créer de nouveaux noms pour désigner ces simples variétés d'un même microbe, surtout quand on sait combien sont variables et contingentes les manifestations vitales de ces infiniment petits.

D'ailleurs, en instituant ces expériences, j'ai eu surtout pour but la détermination plutôt *qualitative* que quantitative des produits formés, et je n'ai pas la prétention de vouloir comparer entre eux les chiffres fournis par des fermentations parallèles pour en tirer des conclusions sur l'identité des ferments générateurs.

Agir ainsi serait s'exposer à de sérieux mécomptes.

Le coli-bacille, par exemple, que certains auteurs rapprochent du pneumobacille de Friedländer, présente avec ce dernier, au point de vue de son action sur le lactose et sur le glucose, de grandes analogies.

Comme lui, il donne de l'acide succinique avec le lactose et de l'acide lactique gauche avec le glucose, et les chiffres que l'on obtient sont voisins de ceux que donne le pneumobacille <sup>1</sup>.

1. Cf. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1876, p. 192.

	Lactose.	Glucose
Alcool éthylique .....	6 s 84	Traces
Acide acétique .....	25 s 43	4 1/2 s 30
Acide succinique .....	29 s 76	0
Acide lactique gauche .....	Traces	42 s 73

Mais la différence entre les deux organismes éclate quand on compare l'action du *B. coli* et du pneumobacille sur un certain nombre de sucres, comme nous l'avons fait tout à l'heure avec les bacilles d'origine hydrique.

	F	B. coli.
Lactose .....	+	+
Saccharose .....	+	0
Glucose .....	+	+
Glycérine .....	+	0
Mannite .....	+	+
Dulcite .....	+	0
Dextrine .....	+	+

Il est donc nécessaire, toutes les fois qu'on le peut, de multiplier, en les variant, les essais qualitatifs et de ne retenir que les réactions présentant un caractère suffisant de constance et de fixité.

Dans l'exemple choisi, la distinction entre le coli-bacille et le pneumobacille sera facile si on se rappelle : 1° que le bacille de Friedländer ne donne jamais d'indol dans la solution de peptone, et qu'il fait fermenter la glycérine ; 2° que le *B. coli* donne de l'indol et n'attaque pas la glycérine.

En résumé : 1° on rencontre fréquemment dans l'eau des bacilles que leurs caractères morphologiques et surtout leurs propriétés biologiques permettent d'assimiler au pneumobacille de Friedländer ;

2° Le *bacillus capsulatus* de Mori semble appartenir à cette catégorie ;

3° Le pneumobacille de Friedländer s'isole facilement des eaux par l'emploi des milieux phéniqués et notamment par le procédé Péré.

1. La propriété de faire fermenter le saccharose est une exception chez le coli-bacille. Sur sept échantillons de provenance diverse que j'ai examinés à ce point de vue, un seul a attaqué le saccharose. Les autres sont restés sans effet. On s'exposerait donc à de graves erreurs de détermination si l'on employait, comme le conseillent certains auteurs, indifféremment le saccharose ou le lactose pour différencier le coli-bacille des espèces voisines.

(Voir *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, 1896, p. 684.)



# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRYPANOSOME DES MAMMIFÈRES

PAR J. ROUGET

Médecin aide-major de 1<sup>re</sup> classe, chargé du laboratoire de bactériologie  
de l'hôpital militaire du Dey (Alger).

---

## I

Les trypanosomes sont des hématozoaires qu'on range aujourd'hui dans le genre le plus simple des Flagellés. Leur étude n'intéresse qu'indirectement le médecin, puisque ces parasites n'ont jamais été observés chez l'homme; elle présente au contraire une réelle importance pour le vétérinaire, car on les rencontre chez beaucoup d'animaux domestiques. Aux Indes, le trypanosome produit chez les chevaux, les mulets et les chameaux une affection particulière (surra) qui revêt les caractères d'une fièvre intermittente. Il peut s'observer également en Algérie; nous l'avons rencontré dans le sang d'un étalon du dépôt de remonte de Constantine, et le docteur Legrain, de Bougie, a isolé, dans le cœur d'un bœuf, une variété différente de celle que nous avons étudiée. Enfin depuis les recherches de M. D. Bruce, la maladie de la mouche tsé-tsé, ou nagana, si fréquente au Zouloulund, paraît occasionnée par la présence dans le sang de ce même protozoaire.

Bien qu'il s'agisse de parasites beaucoup plus volumineux que ceux du paludisme et que les sporozoaires trouvés dans le sang de différents animaux, bien qu'il soit facile de les inoculer d'un animal à un autre animal de même espèce, l'histoire des trypanosomes présente encore bien des obscurités.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de consigner les résultats fournis par l'observation d'une variété de ces parasites, le trypanosome du cheval, que nous avons entretenu pendant 2 ans  $1/2$  par des inoculations en série, chez des animaux d'espèces différents.

1. Une épidémie, occasionnée par des lapins neufs récemment achetés, a décimé les animaux du laboratoire; tous nos inoculés sont morts en une nuit. Les inoculations faites le lendemain sont restées négatives, le parasite était perdu.

Ce parasite a été isolé dans le sang d'un étalon malade, dont voici d'ailleurs l'observation résumée :

X..., cheval entier de race barbe, est acheté à un indigène en janvier 1894, par le dépôt de remonte de Constantine. L'animal est de constitution parfaite, il a de belles allures et on le désigne comme étalon pour la période des saillies prochaines. Le 13 mars, sans que l'animal ait servi à la monte (du moins pour le service du gouvernement), on constate à la visite de l'œdème du fourreau et des bourses. En même temps on note, sur les flancs et sur la croupe, des plaques circonscrites, arrondies, saillantes, qui disparaissent les jours suivants pour réapparaître sur d'autres points. Si on provoque l'érection en amenant une jument, on voit que la muqueuse urétrale est tuméfiée, et que le champignon pénien est plus volumineux qu'à l'état normal.

L'animal suspect de dourine est isolé. Dans les semaines suivantes, on note du jetage et de la gêne respiratoire, sans que l'auscultation révèle de lésions pulmonaires. L'animal maigrit, bien que l'appétit soit conservé et que la ration quotidienne (orge et fourrage) soit entièrement consommée. En mai, l'état s'aggrave, sans que le thermomètre décèle une élévation de température. La démarche est chancelante, il existe manifestement de la parésie du train postérieur; le cheval fléchit sur ses boulets et se refuse à trotter. Il reste couché la plupart du temps et ne se lève qu'avec peine. L'amaigrissement devient extrême et l'animal succombe le 30 juin, après être resté sur la litière pendant trois jours.

L'autopsie ne révèle aucune lésion macroscopique appréciable. Le diagnostic de dourine est confirmé par le vétérinaire.

## II

### ÉTUDE DU PARASITE

Le trypanosome rencontré dans le sang du cheval précédent se présente sous l'aspect d'une petite anguillule très mobile, se déplaçant avec grande rapidité, au milieu des hématies qu'elle agite. Ces mouvements gênent l'observation. On constate que le corps est allongé, transparent, plus épais vers la partie moyenne, et terminé en arrière par une extrémité mince, effilée, qui égale le quart de sa longueur totale et ressemble à un flagellum. La partie antérieure tantôt s'allonge en pointe, tantôt se renfle plus ou moins.

Les mouvements de translation se font indifféremment par l'une ou l'autre des extrémités, ils sont spiraliformes et très rapides.

La mobilité persiste pendant plusieurs heures : dans des pré-

parations de sang frais, lutées ou non, et conservées à la température ordinaire, nous l'avons constatée après 18 heures, jamais après 24 heures. Dans les mêmes conditions MM. F. Jolyet et B. de Nabias ont vu le parasite vivant encore au bout de 5 jours (*Journal médical de Bordeaux*, 1891).

Lorsque la vitalité décroît, et que les mouvements deviennent plus lents, les détails de morphologie apparaissent.

Le trypanosome est constitué par une masse de protoplasma homogène, limitée par une membrane ondulante, formant des plis sur l'un des bords libres du corps (voir fig. 4).



Fig. 5.

Vers l'extrémité antérieure, toujours à peu près au même niveau, se voit une petite sphère brillante, qui résiste aux procédés ordinaires de coloration.

Les détails de structure sont encore plus nets après l'action des matières colorantes. Le violet de gentiane, la thionine teignent fortement le parasite, mais les plus jolies préparations sont obtenues en faisant agir, sur des lamelles de sang desséché, l'éosine et le bleu de méthylène, soit successivement comme le recommande M. Laveran pour les lamelles de sang paludéen, soit simultanément d'après le procédé de Czenzynke. (V. fig. 2 et 3). La fixation à l'aide de l'alcool absolu, ou du mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther, est préférable aux vapeurs d'acide osmique. Les plis de la membrane ondulante apparaissent nettement. L'hématozoaire fixé dans sa forme n'est jamais rectiligne; il est ondulé, fusiforme, aplati, alors qu'à l'état vivant, la partie moyenne du corps paraît cylindrique. Ses dimensions sont les suivantes :



18 à 26  $\mu$  de longueur, 2  $\mu$  à 2  $\mu$  5 de largeur vers le milieu du corps.

Morphologiquement, ce parasite ressemble à celui décrit par Lewis et Chalachnikow, dans le sang des rats <sup>1</sup>, et Griffith Evans dans le sang des chevaux, mulets, et chameaux de l'Inde; plusieurs caractères biologiques semblent l'en différencier.

Chalachnikow aurait réussi à cultiver ces hématozoaires dans du sérum de sang de chien recueilli aseptiquement. Six jours après l'ensemencement, il observait, outre les formes ordinaires, de nouvelles formes à différents stades de développement. Nous avons répété ces expériences, mais toujours sans succès. Le sérum des animaux les plus sensibles (lapins, chiens) a étéensemencé à plusieurs reprises avec des quantités énormes de parasites; les tubes ont été placés dans des conditions de températures diverses, jamais nous n'avons observé de trypanosome vivant après 36 heures <sup>2</sup>, et au bout de quelques jours, ils étaient désagrégés, méconnaissables. Mêmes insuccès avec le sang, l'humeur aqueuse, l'urine de différents animaux, et les milieux de cultures ordinaires.

### III

#### INOCULATION AUX ANIMAUX

Les animaux à sang froid (couleuvres, lézards, grenouilles) ne sont pas réceptifs. Des grenouilles placées à l'étuve à 37°, ont été inoculées à plusieurs reprises dans le sac lymphatique dorsal, jamais le parasite ne s'est multiplié; on n'en retrouvait plus trace après 36 heures.

Les volatiles (poules, pigeons, moineaux, chauve-souris), sont également réfractaires, quels que soient le mode d'inoculation et la quantité de sporozoaires introduits dans l'organisme. Des poules et des pigeons, refroidis par les procédés habituels, ont constamment montré une immunité absolue.

On pouvait supposer que le trypanosome provenant d'un cheval trouverait chez tous les mammifères un terrain favorable à son développement, Il n'en est rien; à tout âge, et

1. *Mus decumanus*, *rufescens*, *bricetus frumentarius*.

2. Après 24 heures de séjour à l'étuve à 37°, quelques parasites étaient encore mobiles.

dans toutes les conditions, le cobaye s'est montré réfractaire. Par contre, les souris blanches et grises, le rat blanc, le lapin et le chien sont d'une grande sensibilité. Les différences observées dans la durée de la maladie chez ces animaux dépendent de leur volume et de leur poids; chez eux, l'affection est toujours mortelle.

Les rats d'égout présentent quelques particularités : les uns sont réceptifs, d'autres absolument réfractaires : chez d'autres enfin, l'hématozoaire se multiplie temporairement dans le sang, comme on peut s'en assurer par des examens répétés, puis il disparaît définitivement, laissant l'animal bien portant. Sur 30 rats pris au piège dans les égouts de l'hôpital militaire de Constantine, 7 ont succombé à la septicémie, 9 ont été complètement réfractaires; 14 ont montré une réceptivité atténuée. Ces résultats diffèrent de ceux signalés par les auteurs. Ils nous permettent de penser que les trypanosomes rencontrés dans les diverses espèces animales (oiseaux, grenouilles, mammifères, etc.) ne sont pas des variétés d'un même parasite, mais constituent au contraire des espèces distinctes ne pouvant pas se transformer l'une dans l'autre, ou se modifier sous l'action du milieu. Dans nos expériences, chaque fois que l'inoculation a été positive, le parasite s'est toujours montré avec les mêmes caractères.

Le sang des rats capturés dans les égouts de Constantine a été examiné à plusieurs reprises avant l'inoculation; chez aucun d'eux la présence d'hématozoaires n'a été constatée. Nous sommes loin des résultats de Lewis, qui a rencontré ces parasites chez 29 0/0 des rats de Calcutta; de Crookshank, qui les a retrouvés 25 fois sur 100 dans le sang des rats d'Europe; de R. Blanchard, qui a constaté que cette affection parasitaire n'était pas rare chez les rats de Paris.

Chez les animaux sensibles, l'infection est facile : la moindre plaie offre une porte d'entrée au parasite. Nous avons infecté plusieurs chiens en leur faisant, à la face interne d'une cuisse, une scarification superficielle qu'on imbibait ensuite d'une goutte de sang recueilli sur un animal malade. Les inoculations sous-cutanées sont plus sûres; les injections intra-veineuses ou intrapéritonéales hâtent la généralisation et par suite le dénouement. La solution de continuité des téguments n'est même

pas indispensable, car le trypanosome traverse les muqueuses saines : une goutte de sang riche en parasites, déposée dans le cul-de-sac conjonctival inférieur d'un lapin, suffit à lui donner la maladie. Nous avons observé aussi un cas d'infection probable par la voie vaginale. Un lapin mâle, au début de l'affection, est placé intentionnellement dans une cage avec une femelle neuve ; celle-ci a été contaminée. Le trypanosome a été rencontré dans le sperme, comme nous le verrons tout à l'heure. Ce fait, qui est unique, ne permet pas une affirmation catégorique, mais il doit être pris en considération, puisque, pendant les deux années que nous avons entretenu le parasite, nous n'avons relevé aucun cas de contagion parmi nos animaux.

L'absorption par les voies digestives de produits divers riches en parasites n'a jamais été suivie de succès.

L'infection par ingestion paraît donc impossible, du moins pour les mammifères, puisque l'on semble admettre aujourd'hui que les jeunes oiseaux, incapables de se nourrir seuls après l'éclosion, sont infectés par leurs parents.

Le procédé d'inoculation qui nous a paru le plus commode, consiste à délayer dans du bouillon, du sérum artificiel, ou simplement de l'eau, le sang recueilli sur un animal malade. On peut ainsi graduer à volonté, par des dilutions appropriées, les quantités de parasites qu'on veut injecter. Le trypanosome est d'autant plus abondant dans le sang que l'affection est plus ancienne et le dénoûment plus proche. Dans le corps de l'animal qui vient de mourir, le parasite perd rapidement sa mobilité et sa vitalité. Le délai ne peut être fixé d'une manière absolue ; il varie suivant les saisons, mais ne dépasse pas en moyenne 8 à 10 heures. Il est certain que le parasite succombe avant que la putréfaction envahisse le cadavre. A ce moment, le trypanosome est encore visible dans le sang, mais moins nettement, et les inoculations, même à doses massives, restent négatives.

L'évolution et la symptomatologie diffèrent avec les espèces animales inoculées : il est donc nécessaire de les étudier séparément chez les souris, les lapins et les chiens.

SOURIS.— La généralisation se fait d'autant plus rapidement que le nombre des parasites injectés est plus grand. En inocu-



lant dans la peau de faibles quantités de virus (1/10 de c. c. d'un mélange de bouillon et de sang infectieux en proportions telles qu'une goutte de la dilution montre 1 à 2 parasites par champ de microscope), on peut déjà au bout du troisième jour (trois fois 24 heures) constater la présence du trypanosome dans le sang recueilli à l'extrémité de la queue sectionnée.

L'injection dans le péritoine permet de faire la même constatation après 36 ou 48 heures. L'injection de doses massives diminue encore la période d'incubation. Les parasites se multiplient rapidement, et leur nombre va croissant jusqu'à la

Fig. 2.

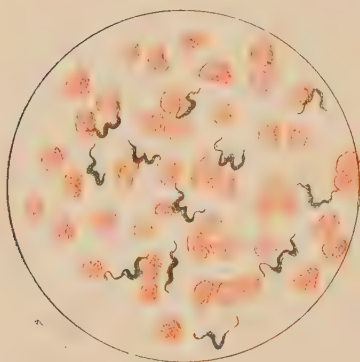
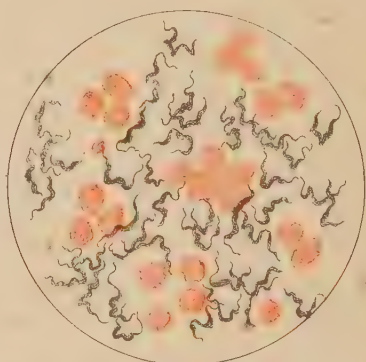


Fig. 3.



Sang de souris

4 jours après l'inoculation | 8 jours après l'inoculation.

mort qui survient du cinquième au onzième jour après l'inoculation. A ce moment les sporozoaires sont plus nombreux que les hématies : on les trouve par paquets pelotonnés, grouillants, et l'aspect de ces préparations est vraiment saisissant. (V. fig. 3.)

La souris blanche offre donc un terrain très favorable à la culture du trypanosome, et l'on peut, à quelques heures près, déterminer l'apparition du parasite dans la circulation générale. Malgré ces conditions éminemment propices, il nous a été impossible d'entrevoir le mode de reproduction de cet hématozoaire. En vain nous avons cherché les formes correspondant aux divers stades de développement, signalées par Danilewsky chez les oiseaux, et Chalachnikow chez les rats; jamais nous n'avons vu, ni à l'état frais, ni après coloration, les divisions

longitudinales des jeunes trypanosomes, les corps amiboïdes (pseudo-leucocytes) en voie de scission, ou les sphères se divisant en corps fusiformes. MM. Jolyet et Nabias n'avaient pas été plus heureux que nous.

Les souris ne paraissent malades que dans les heures qui précèdent la mort; elles sont alors immobiles, ramassées, les yeux clos, le poil sec et hérissé; elles sont insensibles aux excitations extérieures. Les cornées deviennent alors blanches et opaques, soit partiellement, soit en totalité.

A l'autopsie, on trouve parfois dans le péritoine un épanchement sanguinolent; mais on note surtout de l'hyperémie des parois abdominales, de l'augmentation de volume du foie et principalement de la rate, dont le poids peut atteindre 2 grammes. La rate est lisse, distendue, de couleur rosée; le foie est manifestement congestionné; la vessie est distendue par l'urine. Les autres organes ne présentent aucune lésion macroscopique appréciable; les poumons paraissent toujours sains. Les ganglions lymphatiques correspondant au point d'inoculation sont hypertrophiés. Le parasite existe dans le parenchyme de tous les viscères; on le rencontre, en outre, dans les divers milieux oculaires, dans les testicules, mais pas dans l'urine ni le contenu du tube digestif.

Si l'on tue les souris par des anesthésiques (éther, chloroforme) ou par le gaz d'éclairage, le trypanosome conserve encore sa mobilité dans le sang et les organes.

Chez la souris, comme chez le rat, le lapin et le chien, la généralisation du trypanosome a pour conséquence fatale l'avortement des femelles, infectées à différentes périodes de leur gestation. La présence du parasite n'a pas été constatée chez le fœtus. Elle semble aussi entraver la fécondation.

Les souris grises et les rats blancs réagissent de la même manière; la durée de l'affection est un peu plus longue (15 jours) chez ces derniers.

LAPINS. — On peut à tout moment déceler la présence du parasite chez la souris; il suffit d'examiner au microscope une gouttelette de son sang. Il n'en est pas de même pour les lapins, le chien et le cheval. Chez eux, le trypanosome ne se rencontre pas constamment dans le courant sanguin; il y apparaît d'une façon irrégulière, intermittente, comme la *laverania*

dans le paludisme, ou le spirille d'Obermeier dans la fièvre récurrente ; mais nous n'avons pu établir aucune relation entre les accès fébriles observés et la présence du parasite dans le sang. Pour rechercher en quels points de l'organisme le trypanosome peut ainsi se retrancher, nous avons sacrifié plusieurs lapins, présentant les signes d'une infection manifeste, mais dans le sang desquels le microscope ne découvrait aucun sporozoaire. Nous en avons rencontré dans la rate, les milieux oculaires, à la surface des muqueuses, dans les plaques d'œdème localisée, mais jamais dans la moelle des os.

Les souris malades ne présentent aucun symptôme spécifique ; les lapins et les chiens offrent, au contraire, une série de lésions, qui se succèdent ou alternent, accusant ainsi le progrès de la maladie.

La fièvre est irrégulière ; elle n'apparaît pas ordinairement dans les premiers jours qui suivent l'inoculation ; le thermomètre oscille entre 39°, 5 et 40°, sans rémissions matinales accentuées, puis, la température revient à la normale, et l'on note, de temps à autre, des ascensions brusques que n'explique pas l'examen de l'animal.

Un des premiers symptômes est l'œdème des oreilles, partiel ou total ; elles deviennent chaudes, tombantes, et conservent l'empreinte du doigt.

Par transparence, on aperçoit les vaisseaux dilatés, gorgés de sang. La sérosité recueillie par des mouchetures renferme le parasite, parfois en abondance. Cet œdème persiste pendant une ou plusieurs semaines : alors les lésions s'accroissent ; les veines se thrombosent, la peau est sèche, couverte de squames, les poils tombent, et nous avons noté deux fois des eschares larges comme des pièces de un franc, dont l'élimination produisait une perforation du cartilage. La surface du corps ne présente pas de plaques œdémateuses, circonscrites, appréciables au toucher, il est vrai que les poils gênent l'exploration.

A la dernière période, les membres s'infiltrèrent et s'ulcèrent ; les ongles sont longs et cassants, la peau se recouvre de croûtes, les poils tombent ; en même temps on note une parésie de l'arrière-train, qui peut aller jusqu'à la paraplégie complète, et intéresser les sphincters. L'état général décline rapidement, quoique les animaux se nourrissent jusqu'aux derniers jours ;



l'amaigrissement est progressif, la cachexie fatale ; les animaux inoculés perdent plus du tiers de leur poids primitif.

Du côté des yeux on note une conjonctivite muco-purulente avec présence du parasite dans l'exsudat. Les paupières sont gonflées ; le pus se dessèche sur les parties voisines qu'il irrite. Nous n'avons pas trouvé de lésions manifestes du globe oculaire, contrairement à ce qu'on observe chez la souris et chez le chien.

Quelques animaux présentent du jetage ; les narines se recouvrent de croûtes épaisses, adhérentes, au-dessous desquelles les tissus sont détruits et les os dénudés.

Les organes génitaux externes sont toujours atteints. Chez les femelles, la vulve et l'anus sont tuméfiés ; la muqueuse congestionnée saigne facilement, et présente parfois une ou deux ulcérations longues à se cicatriser. Chez les mâles, on note de l'œdème du fourreau, du paraphimosis : l'extrémité de la verge, mise à nu, peut se nécroser.

Enfin, nous avons relevé trois cas d'eschares siégeant sur les enveloppes des bourses, et ayant occasionné un fongus du testicule.

Chez le lapin, la durée de la maladie varie de 1 à 3 ou 4 mois, suivant son âge et son poids. La mort est survenue chez tous nos inoculés (25).

A l'autopsie, en plus des lésions précédemment décrites, on trouve : une hypertrophie des ganglions lymphatiques, de la sérosité dans la péritoine, de la congestion du foie et de la rate ; les autres organes paraissent sains. Le parasite se rencontre partout, dans les humeurs, les viscères, les glandes (testicules) et à la surface des muqueuses (urètre).

Des lapins préalablement dératés ont été inoculés après guérison complète du traumatisme : l'affection a évolué régulièrement comme chez les témoins.

CHIENS. — Les lésions décrites chez les lapins s'observent aussi chez les chiens ; mais en\*plus, chez ces derniers, il y a une prédilection spéciale du parasite pour les organes de la vision. Indépendamment de la conjonctivite purulente déjà mentionnée, nous avons noté, de l'exophtalmie, des kératites suivies de staphylomes, de l'hypopion. Les troubles moteurs sont également plus accentués, et l'œdème des organes génitaux externes est très manifeste. Enfin nous avons constaté deux fois, à

l'autopsie, un épanchement citrin, abondant, dans le péricarde et le péritoine.

L'étude anatomo-pathologique des principaux viscères a montré une dilatation énorme des vaisseaux et des capillaires sanguins, avec formation, à leur niveau, de tissu conjonctif jeune. Les lésions sont surtout prononcées dans le foie et la rate. Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence les parasites dans les coupes. De même, sur des préparations de mésentère, colorées suivant divers procédés, on n'aperçoit pas les embolies que doit former le trypanosome dans les capillaires sanguins. Ces échecs sont vraisemblablement dus aux altérations subies par l'hématozoaire sous l'action des réactifs.

#### IV

Pour compléter cette étude, nous devions, avec l'assistance de M. le vétérinaire principal Poitte, inoculer des chevaux et des baudets, et suivre chez ces animaux l'évolution de la maladie. Ces expériences présentaient, suivant nous, un grand intérêt. En effet, le cheval qui nous a fourni le parasite avait été reconnu atteint de dourine par le vétérinaire du dépôt de remonte de Constantine, qui opère en Algérie depuis plusieurs années. De plus, il est indéniable que les lapins et les chiens infectés par le trypanosome présentent plusieurs symptômes analogues à ceux de la maladie du coït.

Enfin, en compulsant toutes les observations de dourine, recueillies par les vétérinaires de l'armée dans ces dernières années, nous avons pu constater que la plupart sont calquées sur celle de l'étalon X... dont elles ne sont qu'une répétition. Il importait donc de rechercher s'il n'existait pas entre le trypanosome et la maladie du coït quelque relation de cause à effet. La perte malencontreuse du parasite que nous entretenions a rendu ces expériences impossibles.

Quoi qu'il en soit, en admettant même que le trypanosome n'ait aucun rapport avec la dourine, nous restons convaincu que bon nombre de chevaux, regardés comme atteints de cette maladie, succombent en réalité à l'infection par l'hématozoaire.

V

ESSAIS DE SÉROTHÉRAPIE

Bien que nos expériences soient forcément incomplètes, nous avons cependant enregistré certains faits qui ont leur intérêt.

Le sérum provenant d'animaux dont le sang fourmille de trypanosomes n'est pas parasiticide pour cet hématozoaire. Il y conserve sa vitalité aussi longtemps que dans le sérum d'animaux neufs, ou dans tout autre milieu liquide.

Le sérum présente son maximum d'effet lorsqu'on le recueille chez un animal profondément atteint, commençant à se cachectiser. Le sérum que nous avons employé provenait de lapins et de chiens. Il a servi à traiter exclusivement des souris blanches. Nous avons opéré dans des conditions peu favorables, car les souris sont très sensibles et succombent en moyenne du 5<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> jour à l'infection. De plus, on ne peut leur injecter sans danger que des doses minimales, puisque 1 c. c. 1/2 de sérum de chien les tue sûrement.

Quoi qu'il en soit, nous avons obtenu plusieurs résultats positifs ; peut-être auraient-ils été plus nombreux si nous avions eu le temps d'opérer sur les lapins et sur les chiens.

Le sérum d'animaux naturellement réfractaires (pigeon, poule, cobaye) ne possède aucune action immunisante, même si on leur injecte au préalable de grandes quantités de sang infectieux.

Inoculé *préventivement*, à la dose de un tiers de c. c., le sérum de lapin a empêché la pullulation du trypanosome chez six souris ; elles ont résisté, quoiqu'on ait constaté à plusieurs reprises la présence du parasite dans le sang de la queue (1 à 2 par champ de microscope.) Chez toutes les autres, nous avons eu une survie variant de 17 à 23 jours. Les résultats ont été les mêmes, que l'on ait injecté le mélange fait *in vitro*, ou séparément le parasite et le sérum.

Le même sérum injecté à des souris, après constatation au microscope de la présence du parasite dans le sang recueilli à la queue, c'est-à-dire 2 à 3 jours après l'inoculation, n'a donné que de faibles survies (3 à 7 jours), mais aucune guérison complète. L'effet *thérapeutique* du sérum a donc été insignifiant. Cet échec



reconnaît les mêmes causes que celui du sérum antitétanique ; l'on intervient trop tard, l'organisme est déjà trop profondément atteint.

---

### ERRATA

Dans l'article de M. Hankin relatif aux eaux de la Jumna et du Gange (page 511), le mot eau de surface est pris non dans le sens d'eaux de ruissellement, mais dans le sens d'eau des couches superficielles ou de nappe des puits (*Ground water ou Grundwasser*).

Dans l'article de M. Metchnikoff sur la sérothérapie de fièvre récurrente (page 657), la disparition d'un mot donne à la phrase de la ligne 14, un sens trop absolu ; il faut lire : quand ils sont englobés dans les phagocytes, on ne les y rencontre *parfois* qu'isolés ou en petit nombre.

---

# REVUES ET ANALYSES

---

## SUR LA STRUCTURE DES BACTÉRIES

### REVUE CRITIQUE

---

Les questions de structure des bactéries ont été fort agitées dans ces dernières années, et on trouvera à la fin de cet article une bibliographie complète du sujet, empruntée à un ouvrage récent de M. Butschli<sup>1</sup>. S'il y a tant de travaux consacrés à cette question, c'est qu'ils ne sont pas d'accord et ne voient pas de même. Cela a l'air surprenant. Rien ne semble plus facile, une bactérie étant mise sous le microscope, que de décrire ce qu'on a sous les yeux. Mais souvent il n'y a rien. Le protoplasma semble tout à fait homogène. Pour y voir quelque chose, il faut s'adresser à des bactéries vieilles et qui commencent à se disloquer, ou bien il faut faire agir sur elles des réactifs, des matières colorantes qui en changent l'aspect, mais qui en changeant peut-être aussi la constitution, de sorte que les images qu'on voit sont, non des images réelles et préexistantes, mais celles qu'a faites le traitement. Comment distinguer ce qui est naturel de ce qui est artificiel, surtout lorsque les actions naturelles et les actions artificielles mettent en jeu les mêmes forces, et aboutissent aux mêmes résultats.

Toutes les questions de structure intérieure des bacilles sont en effet dominées par ce fait, que le plasma est une substance muqueuse et coagulable. Muqueuse, cela n'est pas douteux, quand on réussit, comme M. Butschli, à écraser par pression sous la lamelle une grosse cellule de *Chromatium Okenii*. On voit s'épancher par une ouverture de l'enveloppe un liquide presque gélatineux, coagulable par la chaleur, par les réactifs. C'est ce que savent tous les micrographes. Ce qui reste obscur dans l'esprit de beaucoup d'entre eux, c'est le jeu des forces qui entrent en jeu pendant la coagulation.

D'abord, cette coagulation peut se faire sous les plus minimes

1. *Weitere Ausföhrungen über den Bau der Cyanophyceen und Bacterien.*  
Leipzig, Engelmann, 1896.

influences. Une très petite variation dans les circonstances extérieures, dans la température, dans la nature ou la proportion des sels présents peut la provoquer. Une substance coagulable est toujours en équilibre instable, semble guetter toutes les occasions de perdre son homogénéité, et de se dédoubler en une partie plus liquide et une partie plus visqueuse.

Dès que ce travail est commencé, comme il amène de l'hétérogénéité dans la masse, entrent aussitôt en jeu des forces nouvelles, masquées et inertes jusque-là. La partie liquide qui se sépare se munit sur toutes ses surfaces de cette action contractile nommée *tension superficielle*, qui agit à la façon d'une très fine membrane de caoutchouc enveloppant toutes les gouttelettes, et qui les arrondit de façon à leur faire occuper sous le même volume leur surface minimum. Elles arriveraient toutes à la forme sphérique, si elles étaient dans un milieu non résistant; mais, dans la coagulation du liquide cellulaire, elles rencontrent comme résistance la viscosité croissante du protoplasma coagulé. Celui-ci ne se laisse pas façonner comme le voudrait le jeu libre des tensions superficielles. Ses divers éléments ont entre eux des liaisons difficiles à rompre. Ils ont en outre des liaisons avec les parois, avec l'enveloppe de la cellule. Ces liaisons intérieures leur donnent la résistance transverse qu'on trouve dans l'eau de savon, et qui lui permet de se gonfler en bulles; de sorte que l'on peut avoir une image grossière de ce que c'est qu'un protoplasma qui se coagule en se représentant de la mousse de savon dans un vase. C'est une structure aréolée ou alvéolée, où les alvéoles ont leurs parois formées par le protoplasma, et sont remplies par le liquide exsudé pendant la coagulation.

On peut connaître théoriquement les conditions d'équilibre d'une pareille masse dans un ballon sphérique ou dans un tube cylindrique. Sans qu'il soit besoin d'entrer dans le détail, voici ce qui nous intéresse dans le phénomène, c'est que les parois de ces alvéoles qui sont en contact avec la paroi du vase tendent d'autant plus à lui être perpendiculaires que la masse est plus régulière et plus libre de ses mouvements, de sorte que les cloisons alvéolaires en contact avec le verre d'un ballon se dirigent toutes vers le centre. Dans un cylindre, pour d'autres raisons plus délicates, les cloisons séparatrices tendent à se mettre perpendiculairement à l'axe du cylindre, et si le cylindre est assez étroit, la coagulation de son contenu amène la formation de disques superposés, de couches successives de liquide et de coagulum.

Sans qu'il soit besoin d'insister, on retrouve dans ce que nous venons de dire les traits généraux de ce qu'a pu observer tout micro-



graphie, la formation des vacuoles, leur forme allongée quand elles sont dans un filament bacillaire, leur segmentation transversale quand elles deviennent trop longues. On y trouve aussi, sans aller jusqu'à la vacuole, cette disposition transverse des masses inégalement réfringentes et inégalement compactes qui se forment parfois chez certains bacilles qui vieillissent, et qui les font ressembler à des chapelets d'articles inégalement clairs et transparents. Ces aspects différenciés résultent tout aussi bien d'actions naturelles que d'actions artificielles, et il n'est pas toujours facile de savoir s'ils précèdent chez la bactérie la manipulation qu'on a faite pour les voir.

Il n'y a qu'une manière de sortir de cette difficulté, c'est de chercher si on observe, même grossièrement, sur le vivant, ce qu'on trouve dans sa préparation, mais cela n'est pas toujours facile. Quand on n'y arrive pas, on peut encore tirer un argument de l'identité des résultats obtenus par divers modes de préparation. Quand cet ordre de preuves manque lui-même, il n'y a plus que des considérations un peu vagues d'analogie avec des faits mieux observés dans des espèces plus grosses ou mieux différenciées ; mais, là, il faut se rappeler que comparaison n'est pas toujours raison, et que bien des analogies sont trompeuses.

Enfin, et pour donner une idée encore plus nette des difficultés du sujet, l'observation sur le vivant doit elle-même ne pas être faite sans précautions. Voici une vacuole, nettement observée chez un bacille en plein fonctionnement. Faut-il la noter comme un détail de structure ? Oui, si elle est naturelle, si elle est une de ces vacuoles digestives comme on en constate chez tant d'infusoires. Non, si elle est artificielle, si elle résulte d'un phénomène de plasmolyse, d'un commencement de coagulation produit par le transport dans un nouveau milieu de la bactérie qui la contient. Tout cela exige de l'attention, du soin, de l'expérience, et, pour en revenir à notre point de départ, il n'est pas étonnant que des savants également compétents et appliqués soient arrivés à des résultats discordants, même en opérant sur la même bactérie. Il est probable *a priori* qu'ils ont tous bien vu, et que c'étaient seulement les conditions de leur observation qui étaient différentes, alors qu'ils les croyaient identiques.

Est-il possible de faire un choix parmi ces affirmations contradictoires et de se donner une idée de la structure générale des bactéries ? Il faut pour cela faire un *départ* des travaux publiés, ranger les uns à sa droite, les autres à sa gauche. Quelque périlleuse que soit cette distinction, il entre pourtant dans le cadre et les habitudes de ce journal de la tenter.

## II

Voici, par exemple, Alf. Fischer (9), pour lequel une bactérie est composée d'une membrane cellulaire contenant une masse de protoplasma, au milieu de laquelle existe un liquide central (*centralflüssigkeit*) dans lequel on ne voit pas de noyau. C'est, dit-il, une structure analogue à celle des cellules végétales adultes. Les solutions salines (sel marin, salpêtre, etc.), la simple dessiccation déterminent une contraction du protoplasma, et la formation de vacuoles claires dans la masse du bacille. La distribution de ces inégalités est tantôt irrégulière, et tantôt régulière, et, dans ce cas, on a une série de granulations protoplasmiques réfringentes, disposées en chapelets, qu'on a pu prendre pour des fausses spores. Mais le remplacement de la solution saline par de l'eau fait disparaître ces apparences, et il semble que A. Fischer, qui avait étudié la plasmolyse dans un travail précédent (8), ait donné trop d'importance à ce phénomène dans ses études sur la structure des bactéries. On ne voit pas trace, dans les dessins de M. Fischer, de ce liquide intra-cellulaire qu'il signale, et les figures les plus nettes sont celles où la plasmolyse a joué un rôle évident.

On peut, je crois, dire à peu près la même chose d'un travail de Migula (20). Ce savant a étudié une bactérie plus grosse, le *bacillus oxalaticus*, qui mesure 3  $\mu$  de large et atteint quelquefois 30 à 40  $\mu$  de longueur. Cette bactérie est formée d'un sac membraneux, peut-être muni d'une gaine gélatineuse, et contenant un protoplasma qui, homogène au début, ne tarde pas à présenter une vacuole centrale, moins réfringente que le reste. Cette vacuole grandit peu à peu en refoulant vers la périphérie le protoplasma, dans lequel on voit apparaître des granulations brillantes qui s'accumulent peu à peu à mi-longueur de la vacuole. En ce point se forme ensuite un anneau protoplasmique qui étrangle la vacuole et la partage en deux. Dans le diaphragme protoplasmique on voit apparaître une saillie de la membrane extérieure qui, en gagnant vers l'intérieur, finit par fermer la boutonnière à peu près comme chez les Spirogyres. Le travail de la division de la cellule primitive en deux est alors achevé.

Il semble, à lire cette description, que Migula donne à la division de la vacuole le rôle primordial, et par cela essentiel, alors qu'il me semble impossible d'y voir autre chose que le phénomène de tension superficielle et de viscosité que nous avons vu présider, plus haut, au découpage en disques de la matière coagulable contenue dans un tube cylindrique. A mesure que le *bacillus oxalaticus* croît et s'allonge, sa vacuole tend de plus en plus à se résoudre en vacuoles plus petites qui finiraient par donner un chapelet de sphères si elles étaient absolu-

ment libres, et n'avaient pas à compter avec la viscosité du protoplasma. Que la cloison transversale qui coupe la bactérie en deux se produise alors dans un de ces ponts protoplasmiques placés entre deux vacuoles, rien de moins surprenant quand on songe que c'est toujours le protoplasma qui édifie sa membrane. Si j'ajoute que Migula fait augmenter à volonté ou diminuer sa vacuole en changeant la nature du milieu ambiant, on sera conduit à conclure que si la vacuole fait partie intégrante du *bacillus oxulaticus*, elle a des origines trop physiques pour pouvoir être comptée comme un détail de structure et jouer un rôle physiologique.

La conception qui résulte des travaux de Butschli est au contraire plus d'accord avec ce qu'on sait de la constitution anatomique des autres cellules; elle exige plus que celle de Migula l'intervention de l'opérateur. C'est en colorant faiblement les bactéries par l'hématoxyline acide que Butschli établit ses distinctions anatomiques. Mais il commence prudemment par étudier l'action de ses réactifs sur des espèces plus grosses que les bactéries, bien qu'elles en soient très voisines, les *Cyanophycées*, dont quelques-unes sont assez volumineuses pour présenter, sur le vivant, une différenciation qu'on compare avec celle que donnent les réactifs. Voyons ce qu'on obtient en cherchant dans cette voie.

Il y a chez les *Cyanophycées* une membrane extérieure, qu'on peut parfois vider de son contenu en la comprimant entre la lame et la lamelle, et qui apparaît alors sous la forme d'un sac incolore. Contre la paroi de cesac est une couche qui apparaît au microscope légèrement colorée, de la teinte même que présente la plante. Au centre existe une zone incolore plus ou moins large et hyaline. Tout ce contenu protoplasmique est en outre alvéolé, et la disposition des alvéoles rappelle plus ou moins l'aspect que prendrait dans un vase une mousse demi-fluide. Les parois des alvéoles qui confinent à l'enveloppe lui sont à peu près perpendiculaires; ces alvéoles sont en outre souvent plus grandes dans la partie extérieure colorée que dans l'autre, mais elles existent partout.

Voilà ce qu'on voit directement et sur la cellule vivante, non seulement chez quelques oscillaires appartenant au groupe des cyanophycées, mais aussi dans des bactéries authentiques, le *Chromatium Okenii* et l'*Ophidomonas jenensis*, qui sont assez volumineuses. On peut les tuer par des vapeurs d'acide osmique sans rien changer à leur aspect.

Quand on emploie les réactifs colorants, l'hématoxyline par exemple, comme le fait Butschli, ou le violet de méthyle comme l'a fait Zacharias, ou le bleu de méthylène comme l'ont fait Palla et Lauterborn, il se produit dans le corps de la cellule une différenciation assez nette. L'enveloppe reste incolore. La couche périphérique du proto-



plasma se colore faiblement, et au centre il y a une région plus fortement colorée, c'est le *corps central* (*centralkörper*) de Butschli, qui a donné lieu à tant de discussions.

Butschli l'a assimilé à un noyau, d'abord probablement parce qu'il ne trouvait rien autre chose capable de remplir ce rôle. Il existe bien, en effet, des granulations que l'hématoxyline, qui bleuit le noyau, laisse rouges, mais elles sont surtout dans la couche périphérique. Nadson a en outre découvert dans le corps central d'autres granulations qu'il considère comme des matériaux de réserve, mais ces granulations sont trop petites et trop irrégulièrement réparties pour être des noyaux. Le corps central, au contraire, prend les mêmes couleurs que les noyaux cellulaires, et en outre deux fois, sur une *Beggiatoa*, Butschli a pu saisir sur lui des figures de karyokinèse. Il s'est donc cru autorisé, sinon à en faire un noyau, du moins à l'assimiler à un noyau.

La chose eût peut-être passé sans difficulté avec les cyanophycées, car là le noyau, bien que volumineux, ne forme qu'une partie du contenu de la cellule. Mais les proportions changent quand on arrive aux bactéries. Dans le *chromatium okenii*, le noyau remplit plus des deux tiers de la cellule et, quand on arrive aux bactéries plus petites, le *spirillum undula*, par exemple, c'est la presque totalité du contenu de la cellule qui jouit des propriétés du corps central des cyanophycées : structure alvéolaire, coloration par les réactifs du noyau.

Les alvéoles ont parfois leurs cloisons séparatrices perpendiculaires à l'axe du filament, et de là vient la forme en chapelets d'articles que prennent parfois les bactéries en vieillissant. Quant au protoplasma incolore, l'équivalent de la couche extérieure des cyanophycées, il est refoulé contre la paroi avec ses corpuscules rouges, et on ne le voit parfois qu'aux extrémités de la bactérie, sous la forme d'une couche semi-lunaire comprise entre le revêtement extérieur et le contour arrondi du noyau.

Un noyau remplissant toute la cellule, toute la cellule réduite à son noyau, sans ce protoplasma qui est considéré comme le siège de la nutrition, voilà une conséquence qui a effarouché de nombreux savants. Les uns ont contesté les faits, les autres les déductions.

C'est surtout aux premiers que Butschli répond dans le travail visé au commencement de cet article. Si vous n'avez pas vu les mêmes faits que moi, leur dit-il en substance, c'est que vous êtes des maladroits, que vous colorez trop, ce qui fait disparaître toute trace de structure, ou que vous ne colorez pas assez, ce qui rend la différenciation plus difficile à saisir, surtout avec les bactéries. Il est certain que la pratique de ces colorations délicates exige beaucoup d'expérience, et que des défauts de technique peuvent expliquer beaucoup de contradictions. Mais peut-être n'expliquent-ils pas tout. Nous avons vu que dans le



*bacillus oxalaticus* Migula avait observé une vacuole centrale. Chodat avait fait la même observation pour le *chroococcus turgidus*. Or, chez cette dernière espèce, Nadson, d'accord avec Palla, n'a pas vu de vacuole, mais seulement un corps central et un plasma aréolés. Ne se peut-il pas que ces différences chez une même espèce tiennent à des conditions de culture, qu'il y ait eu plasmolyse dans le cas de Chodat et pas dans les autres? On trouve parfois des vacuoles dans les noyaux les plus authentiques, et pas dans les noyaux voisins. Les deux phénomènes et les deux conceptions sont-elles donc si exclusives l'une de l'autre?

Quoi qu'il en soit, après s'être ainsi défendu du côté de la technique, Butschli aborde l'interprétation. Je n'ai pas prétendu, dit-il, que mon corps central était un noyau, j'ai dit qu'il était assimilable à un noyau. C'est un noyau en puissance, ont dit quelques-uns de ses disciples. Ici, je ne comprends plus. J'aime mieux faire remarquer, avec Metchnikoff, que cette disproportion entre le noyau et la cellule, qui semble choquante, se retrouve presque toujours dans les cellules embryonnaires; où le noyau remplit presque parfois à lui seul la cellule. Or, ces cellules embryonnaires, comme les bactéries, sont le siège d'un vif mouvement de prolifération, et par conséquent de nutrition. Chez les myéloplaxes, le protoplasme est aussi tellement réduit qu'on les a pris longtemps pour des noyaux nus, sans cellules. Rien ne s'oppose donc à ce que nous fassions des bactéries des noyaux revêtus d'une très mince couche de protoplasma et d'une enveloppe.

Cette interprétation s'accorde non seulement avec tout ce que nous savons des réactions colorantes des bactéries, mais aussi avec nos notions de physiologie générale. Le plasma cellulaire nous apparaît en effet de plus en plus comme la *cuisine* du noyau, le lieu où s'élabore la matière alimentaire. On conçoit que ce protoplasma soit volumineux dans les cellules où l'élaboration de l'aliment est complexe, où il doit, comme par exemple chez les végétaux, être formé de toutes pièces. Mais il peut être très réduit chez les bactéries qui exigent toutes un aliment déterminé, en général très spécifique et préparé à l'avance. Cet aliment semble être consommé tel quel, tout au plus après avoir subi l'action d'une diastase; lorsqu'il doit être mis en réserve, sous forme d'amidon ou de matière amyliacée par exemple, pour les besoins de la spore, il y a dans le bacille une formation de tissus de réserve qu'il serait très intéressant d'étudier par les procédés de Butschli. Que donnerait, avec ces méthodes, un amylobacter au moment où il se colore partiellement ou totalement en bleu par l'iode,

## III

La formation de la spore, à laquelle nous venons de faire allusion, se rattache tout naturellement aux notions ci-dessus développées sur la structure des bactéries. Quelle est la place de la spore dans l'ensemble que nous avons décrit ?

Les premières études sur ce point ont été faites par de Bary, qui opérait surtout sur des bacilles cultivés en gouttes pendantes, et sans le concours des méthodes de coloration. Ce qu'on peut observer dans ces conditions, soit avec le *bacillus megaterium* de Bary, soit avec la bactéridie charbonneuse, se réduit à ceci : quand les conditions sont favorables pour la formation de la spore, on voit le protoplasma de la cellule, homogène jusque-là, devenir finement granuleux. Puis ces granulations presque imperceptibles se condensent en granules plus gros, fortement réfringents, qui deviennent peu à peu la spore. Koch avait vu, sur le bacille charbonneux, qu'il y a parfois, dans une même cellule, plusieurs de ces granules réfringents, qui confluent dans la spore, et on trouve dans l'*Atlas der Bacterienkunde* de Frænkel et Pfeiffer des photogrammes à l'appui de cette observation.

Le *Bacillus megaterium* se comporte de même. On voit seulement en plus, chez ce bacille, au moment de la sporulation, cette vacuolisation intérieure qui le rend si facile à reconnaître.

Quand les méthodes de coloration ont commencé à se répandre, elles ont permis de différencier, mieux qu'on ne l'avait fait jusque-là, les granulations intracellulaires, et, dans cet ordre de faits, la première observation intéressante pour la question que nous étudions est due à M. Babes. En traitant la préparation, séchée à l'air, par une solution concentrée de bleu de méthylène ou de Löffler, agissant pendant un quart d'heure, et en lavant ensuite à l'eau, on trouve, dans un grand nombre de bactéries, et surtout dans le bacille diphtérique, des corpuscules violets ou rougeâtres, tranchant nettement sur le reste du protoplasma qui est bleu. Comme ils sont plus abondants aux extrémités du bâtonnet ou au milieu, là où s'opère la croissance et où se fait la division, Babes les a considérés comme jouant un rôle dans le procès de multiplication. Mais, par prudence, il leur a donné le nom, peu compromettant, de corpuscules métachromatiques.

Depuis Babes, divers savants ont signalé dans les bactéries des granulations analogues ou différentes. Butschli en signale qui se colorent en rouge par sa méthode indiquée plus haut, et sont surtout fréquentes dans la couche corticale de protoplasma qui environne le corps central. Dans ce corps central, son élève Nadson en a signalé d'autres qui se comportent comme des matériaux de réserve. La vie

du protoplasme bactérien est en effet très complexe et doit se traduire par une variété très grande de productions. Ce sera l'affaire des histologistes de les débrouiller. Nous ne nous occuperons ici que de celles qui peuvent jouer un rôle lors de la formation de la spore.

Ernst, a, le premier, signalé chez certains bacilles des granulations qui se colorent par le bleu de méthylène de Löffler, employé chaud, mais pas bouillant, et se différencient par le brun Bismarck. Elles apparaissent dans le bacille lorsque les conditions favorables à la production de la spore sont remplies, et quelques-unes d'entre elles viennent confluer sur un point du bacille où elles finissent par former, la spore. Aussi Ernst leur a-t-il donné le nom de *grains sporogènes*.

Cette attribution semble un peu douteuse. On a observé surtout ces grains chez des bacilles qui ne donnent pas de spores, et on n'en trouve pas, d'après Bunge, chez des bacilles classiquement sporifères comme le *B. megaterium* de Bary et le bacille charbonneux. De plus, ces granulations ne résistent pas à la chaleur de l'eau bouillante, ce qui ne les rapproche pas des spores, tant s'en faut.

Bunge se croit donc autorisé à leur refuser le rôle que leur attribue Ernst, et cela d'autant plus qu'il a trouvé dans les bacilles sporifères des granulations dont la relation avec la spore ne lui semble pas douteuse. Ces granulations sont beaucoup moins facilement colorables et décelables que celles d'Ernst. Il faut, pour qu'elles prennent la couleur, leur faire subir un traitement préalable, sur les préparations sèches, par un corps oxydant, tel que l'eau oxygénée, le bioxyde de sodium ou l'acide chromique. On leur applique alors les méthodes de coloration des spores. On voit ainsi dans le bacille charbonneux, par exemple, des granulations arrondies, qui sont parfois au nombre de deux ou trois par cellule, et qui finissent par confluer en une masse ovale qui forme la spore. Dans le *B. megaterium*, au lieu de se former ça et là, au hasard en apparence, dans un protoplasme à peine différencié, on les rencontre de préférence dans les vacuoles qui sont un des traits caractéristiques du *B. megaterium*, et c'est aussi dans une sorte de vacuole que se forme la spore.

Bunge fait, avec justice il semble, de ces granulations les précurseurs des spores, et ce qui empêche de les confondre avec celles d'Ernst, c'est qu'elles supportent l'ébullition sans se détruire. D'un bout à l'autre de leur évolution, elles se comportent chimiquement comme des spores, et sont aussi difficilement colorables au commencement qu'à la fin, ce qui prouve que la résistance de la spore à la teinture n'est pas le fait d'une membrane qui l'entourerait lorsqu'elle est mûre : c'est son tissu qui ne se laisse pas mordre par la matière colorante.

Il resterait maintenant, pour terminer momentanément ce sujet, à mettre en rapport les conclusions de Butschli avec celles de Bunge. Quel est le rôle du *Centralkörper* du premier dans la production des granulations du second. Il semble bien que celles-ci ne puissent sortir que du corps nucléaire. Mais le noyau persiste-t-il dans la région où la spore se forme ? Ou bien abandonne-t-il cette région, qui ne serait que le point de confluence des granulations qu'il a fabriquées ? Voilà une question importante qui se pose, et qui ne semble pas trop difficile à résoudre pour les savants observateurs qui nous ont déjà donné les notions que je viens d'essayer de résumer.

E. DUCLAUX.



## BIBLIOGRAPHIE

1. BABES. Über isolirt farbbare Antheile der Bacterien. (*Zeits. f. Hyg.*, 1889.)
2. BUTSCHLI. *Über den Bau der Bacterien und verwandter Organismen.* Leipzig, 1890.
3. — *Untersuch. ub. mikroskopische Schaume und das Protoplasma.* Leipzig, 1892.
4. BUNGE. Zur Kenntniss d. geisseltragenden Bacterien. (*Fortschr. d. Med.*, 1894.)
5. — Über Sporenbildung bei Bacterien. (*Id.*, 1895.)
6. COHN. Untersuch. ub. Bacterien. (*Beiträge zur Biol. d. Pflanzen*, 1872 et 1875.)
7. DEINEGA. Der gegenw. Zustand uns. Kentn. ub. d. Zellinhalt d. Phycochromaceen. (*Bull. soc. imp. nat.*, Moscou, 1891.)
8. ERNST. Über Kern- und Sporenbildung d. Bacterien. (*Zeits. f. Hyg.*, 1888.)
9. FISCHER. Die Plasmolyse der Bacterien. (*Ber. d. k. sachs. Gesell. d. Wissenschaft.*, 1891.)
10. — Untersuchungen über Bacterien. (*Jahrb. f. wiss. Botanik.*, 1894.)
11. FORSTER. Über eine merkwürdige Erscheinung bei *Chromatium Okenii*. (*Cbl. f. Bact.*, 1892.)
12. FRENZEL. Über d. Bau u. d. Sporenbildung grüner Kaulquappenbaccillen. (*Zeitsch. f. Hyg.*, 1891.)
13. HIERONYMUS. Beit. z. Morphol. u. Biol. der Algen. (*Beitr. z. Biol. d. Pflanzen*, 1892.)
14. ILKEWICZ. Über die Kerne d. Milzblandsporen. (*Cbl. f. Bact.*, 1894.)
15. KEUTEN. Die Kerntheilung von *Euglena viridis*. (*Zeitsch. f. wiss. Zoologie*, 1895.)
16. KUNSTLER. La position systématique des bactériacées. (*Journal de micrographie*, 1885.)
17. — Recherches sur la morph. des flagellés. (*Bull. sc. de la France et de la Belgique*.)
18. LAUTERBORN. Über Bau und Kerntheilung d. Diatomeen. (*Verhandl. d. naturhistol. medic. Vereins zu Heidelberg*, 1893.)
19. MARX. Untersuch. ub. d. Zellen d. Oscillarien. (*Inaug.-Diss.*, Erlangen, 1892.)
20. MITROPHANOW. Etudes sur l'organisation des bactéries. (*Journal internat. d'anatomie et de physiologie*, 1893.)
21. NADSON. Über d. Bau d. Cyanophyceen Protoplasts. (*Scripta botanica*, 1895.)

22. PALLA. Beitrag. zur Kentn. d. Baues d. Cyanophyceen Protoplasts. Pringsheim's. (*Jahrb. f. wiss. Bot.*, 1893.)
23. PEREZ. Protoplasma et noyau. (*Mém. de la soc. d. sc. phys. et nat. de Bordeaux*, t. IV.)
24. PROTOPOPOFF. Sur la structure des bactéries. (*Annales Inst. Past.*, 1891.)
25. SCHEWIAKOFF. Ub. einen neuen bacterienähnlichen Organismus d. Süßwassers. (*Verhandl. d. naturhist.-med. Vereins Heidelberg*, 1893.)
26. SCHOTTELIUS. Beobacht. kernartigen Körper im Innem v. Spaltpilzen. (*Cbl. f. Bact.*, 1892.)
27. SJOBRING. Über Kerne u. Theilungen bei den Bacterien. (*Cbl. f. Bact.*, 1892.)
28. STOCKMAYER. Über Spaltalgen. (*Ber. d. d. Bot. Gesells.*, 1894.)
29. TRAMBUSTI et GALEOTTI. Neuer Beitrag zum Studium d. inn. Structur d. Bacterien. (*Cbl. f. Bact.*, 1892.)
30. WAHRLICH. Bacteriologische Studien. (*Scripta botanica*, Saint-Petersbourg, 1890-91.)
31. WINOGRADSKY. Über Schwefelbakterien. (*Bot. Zeitung.*, 1887.)
32. —. Beitr. zur Morphol. u. Physiol. d. Bacterien., Leipzig, 1888.
33. ZACHARIAS. Beiträge z. Kentn. d. Zellkernes u. d. Sexualzellen. (*Bot. Zeitung.*, 1887.)
34. —. Über die Zellen d. Cyanophyceen. (*Id.*, 1890.)
35. —. Referat über Butschli « Über den Bau., etc. » (*Id.*, 1890.)
36. —. Über Deinega's Schrift, « Der gegenwart. Zustand, etc. » (*Id.*, 1891.)
37. —. Über die Zellen d. Cyanophyceen. (*Id.*, 1892 et 1893.)
38. ZETTNOW. Über den Bau der Bacterien. (*Cbl. f. Bact.*, 1891.)
39. ZUKAL. Über d. Zellinhalt. d. Schizophyten. (*Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Wien.*, 1892.)

## INSTITUT PASTEUR

### PERSONNES MORTES DE LA RAGE APRÈS LE TRAITEMENT

Cros (Léon), 26 mois, de Béziers.

Mordu le 19 juillet; traité à l'Institut Pasteur du 25 juillet au 11 août. Les premiers symptômes rabiques se sont manifestés le 25 août, l'enfant a succombé le 28.

Les morsures au nombre de deux, très pénétrantes, siégeaient à la jambe gauche; elles avaient été faites au travers d'un bas. Le chien mordeur, autopsié par M. Gilis, vétérinaire à Béziers, avait été déclaré enragé.

Barimbordes (Victor), 12 ans, de Navarreux, Basses-Pyrénées.

Mordu le 5 avril; traité à l'Institut Pasteur du 9 avril au 26 avril. Les premiers symptômes rabiques se sont manifestés le 17 juin; le malade est mort le 20.

Les morsures, au nombre de deux, pénétrantes, siégeaient au pied droit; elles avaient été faites au travers d'une chaussette et cautérisées au fer rouge après une demi-heure. Le chien mordeur avait été déclaré suspect de rage à l'autopsie.

Lambert Thomas, 19 ans, de Stockport (Angleterre).

Mordu le 3 mars 1895; traité à l'Institut Pasteur du 8 au 26 mars; mort le 21 avril.

Les morsures, au nombre de quatre, siégeaient aux bras; elles étaient profondes, avaient été faites au travers des habits et lavées à l'acide phénique après une heure.

Deux cobayes, inoculés le 2 mars avec le cerveau du chien mordeur, ont été pris de rage le 18 mars.

Avegger (Joseph), 20 ans, de Willisau-Campagne, Suisse.

Très profondément mordu au nez et à la lèvre supérieure le 20 octobre 1895; traité à l'Institut Pasteur du 28 octobre au 17 novembre; mort de la rage le 19 décembre.

M. Wandel, vétérinaire à Lucerne, avait examiné le chien mordeur et l'avait déclaré enragé.

Avegger avait des habitudes alcooliques invétérées, il s'enivrait tous les jours pendant le traitement.

Lasalle Louise, 28 mois, de Pomarez (Landes).

Mordue le 16 octobre 1895; traitée à l'Institut Pasteur du 19 octobre au 5 novembre; morte le 4 avril 1896.

Les morsures, au nombre de trois, siégeaient à la main droite et à l'avant-bras droit; elles avaient été lavées à l'eau phéniquée une heure après.

Un cobaye, inoculé le 23 octobre avec le cerveau du chat mordeur, a été pris de la rage le 17 novembre.

Openshaw (Thomas), de Bury, Angleterre.

Mordu, le 20 novembre 1895, aux deux mains, profondément; traité à l'Institut Pasteur du 22 novembre au 9 décembre; mort le 16 janvier 1896.

Le chien, mordeur examiné par un vétérinaire, avait été reconnu enragé.

## INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE  
AVRIL, MAI ET JUIN 1896

	A		B		C	
Morsures à la tête { simples . . . . .	1	1	1	6	2	4
et à la figure { multiples . . . . .	1	1	5	6	2	4
Cautérisations efficaces . . . . .	1	1	1	1	1	1
— inefficaces . . . . .	1	1	1	1	1	1
Pas de cautérisation. . . . .	1	1	1	1	3	1
Morsures aux mains { simples . . . . .	4	5	53	108	36	57
— multiples . . . . .	1	1	55	108	21	57
Cautérisations efficaces . . . . .	2	2	45	28	28	28
— inefficaces . . . . .	2	2	45	28	28	28
Pas de cautérisation. . . . .	3	3	53	29	29	29
Morsures aux mem- { simples . . . . .	2	4	30	60	29	67
bres et au tronc { multiples . . . . .	2	4	30	60	38	67
Cautérisations efficaces . . . . .	2	2	2	39	39	39
— inefficaces . . . . .	2	2	2	39	39	39
Pas de cautérisation. . . . .	2	2	34	28	28	28
Habits déchirés. . . . .	2	2	44	53	53	53
Morsures à nu. . . . .	2	2	16	14	14	14
Morsures multiples en divers points du corps. . . . .	1	1	1	3	3	3
Cautérisations efficaces . . . . .	1	1	1	2	2	2
— inefficaces . . . . .	1	1	1	2	2	2
Pas de cautérisation. . . . .	1	1	1	1	1	1
Habits déchirés. . . . .	1	1	1	1	1	1
Morsures à nu . . . . .	1	1	1	2	2	2
Totaux. { Français et Algériens. . . . .	10	11	158	174	125	131
Etrangers . . . . .	1	1	16	174	6	131
	A		B		C	
TOTAL GÉNÉRAL . . . . .			316			

Les animaux mordeurs ont été : Porcs : 1 fois ; bœufs : 2 fois ; chats : 39 fois ; chacal : 1 fois ; chiens : 273 fois.



## TABLE DES MATIÈRES

---

Études sur l'immunité vaccinale et le pouvoir immunisant du sérum de génisse vaccinée, par MM. BÉCLÈRE, CHAMBON et MÉNARD. . . . .	1
Traitement de la scarlatine par le sérum antistreptococ- cique, par le D <sup>r</sup> A. MARMOREK. . . . .	47
Contribution à l'étude des levures de vin par M. E. KAYSER. . . . .	51
Sur les odeurs de putréfaction, <i>Revue critique</i> . . . . .	59
Sur l'hérédité de l'immunité acquise, par M. L. VAILLARD. . . . .	65
Le choléra à Constantinople depuis 1893, par M. le D <sup>r</sup> M. NICOLLE. . . . .	86
Note sur un vibron cholérique anormal, par M. le D <sup>r</sup> ZIA- EFENDI. . . . .	92
Les vaccinations à l'Institut Pasteur en 1895, par M. POTTEVIN. . . . .	94
Sur l'existence dans la nature d'un virus rabique renforcé, par M. le D <sup>r</sup> A. CALABRESE. . . . .	97
Recherches sur la phagocytose, par M. le D <sup>r</sup> J. BORDET . . . . .	104
Pouvoir ferment et activité d'une levure, <i>Revue critique</i> . . . . .	119
La thyrooantitoxine, par M. le D <sup>r</sup> SIGMUND FROENKEL . . . . .	127
Études sur l'action solaire (1 <sup>er</sup> mémoire), par M. DUCLAUX. . . . .	129
Vaccine et rétrovaccine à Batavia, par M. le D <sup>r</sup> EILERTS DE HAAN. . . . .	169
Les microbes des rivières de l'Inde, par M. HANKIN. . . . .	175
Pouvoir ferment et activité d'une levure, <i>Revue critique</i> . . . . .	177
Rapport préliminaire sur le Nagana, ou maladie de la mouche tsé-tsé, par M. DAVID BRUCE. . . . .	189
Statistique de l'Institut Pasteur, octobre, novembre et dé- cembre 1895. . . . .	192
Sur le mode d'action des sérums préventifs, par M. le D <sup>r</sup> J. BORDET. . . . .	193

Sur un cas d'ostéo-myélite produite par le bacille d'Eberth, par M. le D <sup>r</sup> BRUNI. . . . .	220
Contribution à l'étude biologique du <i>bacillus viridis</i> de Lesage, par M. le D <sup>r</sup> CATHELINEAU. . . . .	228
Statistique de l'Institut antirabique municipal de Palerme, par MM. les D <sup>rs</sup> DE BLASI et RUSSO-TRAVALI. . . . .	238
Sur les divers types de coli-bacille des eaux, par M. le D <sup>r</sup> REFIK. . . . .	242
La falsification des substances alimentaires, <i>Revue critique</i> . . .	244
Toxine et antitoxine cholériques, par MM. METCHNIKOFF, ROUX et SALIMBENI. . . . .	257
Essais de désinfection par les vapeurs de formaldéhyde, par MM. G. ROUX et TRILLAT. . . . .	283
Essais de désinfection par les vapeurs de formaldéhyde, par M. le D <sup>r</sup> F. J. BOSCH. . . . .	298
Le verdissement des légumes par les sels de cuivre, <i>Revue critique</i> . .	308
La pneumonie des chèvres d'Anatolie, par MM. les D <sup>rs</sup> M. NICOLLE et REFIK-BEY. . . . .	321
Préparation de la toxine diphtérique, par M. le D <sup>r</sup> M. NICOLLE. .	333
Examen bactériologique d'anciennes déjections cholériques, par M. le D <sup>r</sup> ZIA-BEY. . . . .	334
Note sur un diplo-bacille pathogène pour la conjonctive humaine, par M. le D <sup>r</sup> MORAX. . . . .	337
Contribution à la fabrication du vin d'orge, par M. E. KAYSER. . . . .	346
Sur la valeur des pulvérisations de sublimé, par M. le D <sup>r</sup> CHAVIGNY. . . . .	351
La question de l'alcool, <i>Revue critique</i> . . . . .	358
Statistique de l'Institut Pasteur, janvier, février et mars 1896. . .	368
Sur le mécanisme de l'immunité contre la septicémie vibrionienne, par M. F. MESNIL. . . . .	369
Contribution à l'étude des associations bactériennes dans la diphtérie, par MM. les D <sup>rs</sup> L. DE BLASI et G. RUSSO- TRAVALI. . . . .	387
Sur le lait congelé, par M. DUCLAUX. . . . .	393
Lettres de M. ARMAND GAUTIER et de M. DUCLAUX . . . . .	403
La digestion sans microbes, <i>Revue critique</i> . . . . .	411
Sur la nitrification, par M. GODLEWSKI. . . . .	414
Mécanisme de la combustion des corps ternaires par un	

groupe de microbes aérobies, par M. PÉRÉ . . . . .	417
Contribution à l'étude de la saccharomycose humaine, par M. le D <sup>r</sup> CURTIS. . . . .	448
Les toxines et l'électricité, par M. le D <sup>r</sup> MARMIER. . . . .	468
Sur la désinfection par les vapeurs de formaldéhyde, par MM. les D <sup>rs</sup> L. VAILLARD et G.-H. LEMOINE. . . . .	481
Sur l'étiologie et les lésions anatomiques de la pourriture d'hôpital, par M. le D <sup>r</sup> H. VINCENT. . . . .	488
L'action bactéricide des eaux de la Jumna et du Gange sur le microbe du choléra, par M. E. HANKIN . . . . .	511
Étude sur le levain lactique, par M. J. EFFRONT. . . . .	524
Étude expérimentale des divers procédés de défense de la cavité buccale contre l'invasion des bactéries patho- gènes, par M. le D <sup>r</sup> HUGENSCHMIDT, de Paris . . . . .	545
Étude expérimentale des accidents post-sérothérapiques, par MM. BÉCLÈRE, CHAMBON et MÉNARD. . . . .	567
Contribution à l'immunisation des lapins contre le staphy- locoque et le streptocoque pyogène, par M. le D <sup>r</sup> VAN DE VELDE. . . . .	580
Contribution à l'étude de quelques levures, par M. L. BOULLANGER. . . . .	598
Statistique de l'Institut Pasteur, avril, mai, juin 1896 . . . . .	608
Sur une lymphangite ulcéreuse simulant le farcin mor- veux chez le cheval, par M. ED. NOCARD. . . . .	609
Les bases de la sérothérapie de la fièvre récurrente, par M. le D. GABRITCHEWSKY. . . . .	630
Quelques remarques à propos de l'article de M. Gabrit- chewsky sur la fièvre récurrente, par M. METCHNIKOFF. . . . .	655
Note sur un cas de pourriture d'hôpital, par M. COYON. . . . .	661
Études sur la ricine et l'antiricine, par M. STÉPANOFF . . . . .	664
Note sur les fonctions pigmentaires du bacille pyocyanique, par MM. NICOLLE et ZIA-BEY. . . . .	670
Sur les conditions physiologiques de la formation des spores, par M. O. SCHREIBER . . . . .	672
I. STRAUS. . . . .	673
Les toxines non microbiennes et le mécanisme de l'immu- nité par les sérums antitoxiques, par MM. A. CALMETTE et E. DELÉARDE. . . . .	675

Recherche sur le pneumobacille de Friedlænder, par M. L. GRIMBERT. . . . .	708
Contribution à l'étude du trypanosome des mammifères, par M. J. ROUGET. . . . .	716
Sur la structure des bactéries, <i>Revue critique</i> . . . . .	728
Statistique de l'Institut Pasteur, juillet, août, septembre 1896. .	740

---



# TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

## TRAVAUX ORIGINAUX

BÉCLÈRE, CHAMBON et MÉNARD.	Immunité vaccinale . . . . .	18
—	Accidents post-sérothérapiques. . . . .	567
BLASI (DE) et RUSSO-TRAVALI.	Statistique de l'Institut de Palerme . . . . .	23
—	Associations bactériennes de la diphtérie. . . . .	387
BORDET (J.). . . . .	Recherches sur la phagocytose . . . . .	404
—	Mode d'action des sérums préventifs. . . . .	193
BOSC (F.-J.). . . . .	Désinfection par la formaldéhyde. . . . .	298
BOULLANGER (E.). . . . .	Étude de quelques levures. . . . .	598
BRUNI. . . . .	Ostéo-myélite par le bacille d'Eberth. . . . .	220
CALABRESE (A.). . . . .	Virus rabique renforcé naturel . . . . .	97
CALMETTE et DELÉARDE. . . . .	Toxines non microbiennes. . . . .	675
CATHELINEAU. . . . .	Étude du <i>Bacillus viridis</i> de Lesage. . . . .	228
CHAMBON. . . . .	Voir BÉCLÈRE.	
CHAVIGNY. . . . .	Valeur des pulvérisations de sublimé. . . . .	351
COYON. . . . .	Un cas de pourriture d'hôpital . . . . .	661
CURTIS. . . . .	Saccharomycose humaine . . . . .	448
DELÉARDE. . . . .	Voir CALMETTE.	
DUCLAUX. . . . .	Études sur l'action solaire. . . . .	129
—	Sur le lait congelé . . . . .	393
EFFRONT. . . . .	Études sur le levain lactique. . . . .	524
EILERTS DE HAAN. . . . .	Vaccine et rétrovaccine à Batavia. . . . .	169
GABRITCHESKI. . . . .	Sérothérapie de la fièvre récurrente. . . . .	630
GAUTIER (A.). . . . .	Lettre à M. Duclaux . . . . .	403
GRIMBERT. . . . .	Bacille de Friedländer . . . . .	708
HANKIN (E.). . . . .	Microbes des rivières de l'Inde. . . . .	175
—	Action bactéricide des eaux de la Jumna et du Gange . . . . .	511
HUGENSCHMIDT. . . . .	Défense de la cavité buccale. . . . .	545
KAYSER. . . . .	Étude de levures de vin . . . . .	51
—	Fabrication du vin d'orge. . . . .	346
LEMOINE. . . . .	Voir VAILLARD.	
MARMIER. . . . .	Les toxines et l'électricité . . . . .	468
MARMOREK. . . . .	Traitement de la scarlatine . . . . .	47
MÉNARD. . . . .	Voir BÉCLÈRE.	
MESNIL. . . . .	Mécanisme de l'immunité . . . . .	369
METCHNIKOFF, ROUX et SALIMBENI.	Toxine et antitoxine cholériques . . . . .	257
—	Remarques sur l'article de M. Gabrit- chewski . . . . .	655

MORAX . . . . .	Diplobacille d'une conjonctivite . . . . .	337
NICOLLE (M.) . . . . .	Choléra à Constantinople . . . . .	86
— et REFIK-BEY . . . . .	Pneumonie des chèvres d'Anatolie . . . . .	321
— . . . . .	Préparation de la toxine diphtérique . . . . .	333
— et ZIA-BEY . . . . .	Pigments du bacille pyocyanique . . . . .	670
NOCARD . . . . .	Lymphangite ulcéreuse simulant le farcin . . . . .	609
POTTEVIN . . . . .	Vaccinations à l'Institut Pasteur en 1895 . . . . .	94
PÉRÉ . . . . .	Combustion aérobie de corps ternaires . . . . .	417
REFIK . . . . .	Divers types de coli-bacilles . . . . .	242
— . . . . .	Voir NICOLLE . . . . .	
ROUX (E.) . . . . .	Voir METCHNIKOFF . . . . .	
ROUGET . . . . .	Trypanosome des mammifères . . . . .	716
ROUX (G.) et TRILLAT . . . . .	Désinfection par le formaldéhyde . . . . .	283
RUSO-TRAVALI . . . . .	Voir BLASI (DE) . . . . .	
SALIMBENI . . . . .	Voir METCHNIKOFF . . . . .	
TRILLAT . . . . .	Voir ROUX (G.) . . . . .	
VAILLARD . . . . .	Hérédité de l'immunité acquise . . . . .	65
— et LEMOINE . . . . .	Désinfection par le formaldéhyde . . . . .	481
VINCENT . . . . .	Pourriture d'hôpital . . . . .	488
ZIA-EJENDI . . . . .	Vibrion cholérique anormal . . . . .	86
— . . . . .	Anciennes déjections cholériques . . . . .	334

## REVUES ET ANALYSES

BRUCE (DAVID) . . . . .	Sur la maladie de la mouche tsé-tsé . . . . .	189
FRÄNKEL (S.) . . . . .	Thyréoantitoxine . . . . .	127
GODLEWSKI . . . . .	Sur la nitrification . . . . .	414
SCHREIBER . . . . .	Conditions physiologiques de la formation des spores . . . . .	672

## REVUES CRITIQUES

Sur les odeurs de putréfaction . . . . .	59
Pouvoir ferment et activité d'une levure . . . . .	119
Même sujet . . . . .	177
Falsification des substances alimentaires . . . . .	244
Verdissement par les sels de cuivre . . . . .	308
La question de l'alcool . . . . .	358
La digestion sans microbes . . . . .	411
Sur la structure des bactéries . . . . .	728

## STATISTIQUES DE L'INSTITUT PASTEUR

Octobre, novembre et décembre 1895 . . . . .	192
Janvier, février et mars 1896 . . . . .	368
Avril, mai et juin 1896 . . . . .	608
Juillet, août et septembre 1896 . . . . .	740

## PLANCHES HORS TEXTE

Planche I. . . . .	Mémoire de M. BORDET . . . . .	104
Planche II . . . . .	— MM. NICOLLE et REFIK-BEY . . . . .	321
Planche III. . . . .	— M. MORAX. . . . .	337
Planches IV et V. . . . .	— M. CURTIS. . . . .	448
Planche VI. . . . .	— M. VINCENT. . . . .	488
Planche VII . . . . .	— M. NOCARD . . . . .	609

---





# TABLE GÉNÉRALE DES TOMES V A X

## MÉMOIRES ORIGINAUX

ARNAUD. Dysenterie aiguë des pays chauds.....	VIII	495
ARNOULD. Voir SURMONT.		
BABER. Légions histologiques de la rage.....	VI	209
— et TALASESCU. Études sur la rage.....	VIII	435
BARDACH. Études sur la diphtérie.....	IX	40
BÉCLÈRE, CHAMBON et MÉNARD. Immunité vaccinale.....	X	1
— — — Accidents post-sérothérapiques....	X	567
BÉCO. Pénétration des microbes intestinaux.....	IX	199
BESSON. Vibron septique.....	IX	179
— Voir VAILLARD.		
BLACHSTEIN. Étude microbienne de l'eau.....	VII	689
BORDET (J.). Adaptation des virus aux organismes vaccinés....	VI	328
— Leucocytes et sérum chez les vaccinés.....	IX	462
— Recherches sur la phagocytose.....	X	104
— Mode d'action des sérums préventifs.....	X	193
BORDONI-UFFREDUZZI. Statistique de l'Institut de Turin.....	IX	771
BORREL. Tuberculose pulmonaire expérimentale.....	VII	593
— Tuberculose expérimentale du rein.....	VIII	65
— Voir YERSIN.		
BOSC (F. J.). Propriétés cholérigènes des humeurs.....	IX	507
— Désinfections par la formaldéhyde.....	X	298
BOULLANGER. Étude de quelques levures.....	X	598
BRUNI. Ostéomyélite produite par le bacille d'Eberth.....	X	229
CALABRESE. Virus renforcé naturel.....	X	97
CALMETTE. Sur le venin du <i>Naja tripudians</i> .....	VI	160
— La levure chinoise.....	VI	604
— Contribution à l'étude du venin des serpents.....	VIII	275
— Venins, toxines et sérums antitoxiques.....	IX	225
— et DELÉARDE. Toxines non microbiennes.....	X	675
— Voir YERSIN.		
CAPOBIANCO. Voir GERMANO.		
CATHELINEAU. <i>Bacillus viridis</i> de Lesage.....	X	228
CHAILLOU et MARTIN. Étude de la diphtérie.....	VIII	449
— — Voir ROUX.		
CHAMBERLAND. Vaccinations contre le charbon et le rouget.....	VIII	160
— et FERNBACH. Désinfection des locaux.....	VII	433
CHAMBON. Voir BÉCLÈRE.		

CHANTEMESSE et WIDAL. Études sur la fièvre typhoïde.....	VI	755
CHAVIGNY. Pulvérisations de sublimé.....	X	351
CHRISTMAS (de). Sur quelques mélanges antiseptiques.....	VI	374
— Valeur antiseptique de l'ozone.....	VII	776
COLOMBOT. Voir SABRAZÈS.		
CRISTIANI. Analyse bactériologique d'air pris en ballon.....	VII	665
COYON. Un cas de pourriture d'hôpital.....	X	660
CURTIS. Saccharomycose humaine.....	X	448
DACHE et MALVOZ. Système nerveux dans l'infection.....	VI	538
DE BLASI et RUSSO-TRAVALI. Rage chez le chat.....	VIII	338
— — — Statistique de Palerme.....	X	238
— — — Associations dans la diphtérie.....	X	387
DIATROPTOFF. Bactéries charbonneuses dans un puits.....	VII	286
— Vaccinations à la station d'Odessa.....	VII	781
DU BOIS SAINT-SEVRIN. Panaris des pêcheurs.....	VIII	152
DUBOURG. Voir GAYON.		
DU CAZAL et CATRIN. Contagion par le livre.....	IX	865
DUCLAUX. Différenciation des matières albuminoïdes.....	VI	369
— Action antiseptique de l'acide formique.....	VI	593
— Coagulation du sulfate de quinine.....	VI	657
— Sur les phosphates du lait.....	VII	2
— Rôle protecteur des microbes.....	VII	305
— Veillissement des vins.....	VII	537
— Coagulation de l'albumine.....	VII	641
— Fermentations et combustions solaires.....	VII	751
— Une lettre au sujet de l'Institut Pasteur.....	VIII	670
— Dosage des acides volatils.....	IX	265
— Dosage des alcools.....	IX	575
— Louis Pasteur.....	IX	745
— Sur la nutrition intracellulaire.....	IX	811
— Évolution des corpuscules.....	IX	885
— Études sur l'action solaire.....	X	129
— Sur le lait congelé.....	X	393
— Lettre à M. A. Gautier.....	X	408
DUCLoux. Voir LOIR.		
DUNSCHMANN. Charbon symptomatique.....	VIII	403
EFFONT. Études sur le levain lactique.....	X	524
EILERTS DE HAAN. Vaccine et rétrovaccine.....	X	169
EVERARD, MASSART et DEMOOR. Leucocytes dans l'infection.....	VII	165
FORNÉ. Essences de njaouli et de cajeput.....	VII	529
GABRITCHEWSKY. Leucocytes dans la diphtérie.....	VIII	673
— Sérothérapie de la fièvre récurrente.....	X	630
GAUTIER (A). Lettre à M. Duclaux.....	X	403

# TABLE DES MATIÈRES.

733

GAYON et DUBOURG. Vins mannités.....	VIII	108
GERMANO et CAPOBIANCO. Histologie de la rage.....	IX	625
GESSARD. Fonction fluorescigène des microbes.....	VI	801
GOLDSMITH. Épidémie de rage à Madère.....	VIII	34
GRAMATCHIKOFF. Action d'extraits de thymus et de testicules sur le charbon.....	VIII	812
GRIMBERT. Étude du <i>bacillus orthobutylicus</i> .....	VII	353
— Bacille de Friedländer.....	IX	840
— Bacille de Friedländer.....	X	708
GROMAKOWSKY. Immunisation contre l'érysipèle.....	IX	621
HANKIN et WESBROOK. Albumoses et toxalbumoses de la bactériodie.....	VI	633
— Les eaux des rivières de l'Inde.....	X	175
— Les eaux du Gange et de la Jumna.....	X	511
HOUDET. Colostrum de la vache.....	IX	506
HUGENSCHMIDT. Défense de la cavité buccale.....	X	545
HUGHES. Fièvre méditerranéenne.....	VII	628
IAWEIN. Immunisation par les vaccins anticholériques vivants..	VI	708
ISSAEFF. Immunité contre le pneumocoque.....	VII	260
IWANOW. Acides volatils produits par la bactériodie.....	VI	131
KAYSER. Étude sur les levures de vin.....	VI	569
— Études sur la fermentation lactique.....	VIII	737
— Étude sur les levures de vin.....	X	51
— Fabrication de vin d'orge.....	X	346
KHOUDABACHIAN. Acide formique dans les raisins et les vins...	VI	600
KLECKI (de). Péritonite d'origine intestinale.....	IX	710
— Nouveau microbe de l'intestin.....	IX	735
LAURENT. Voir SCHLOESING.		
LECLAINCHE et MONTANÉ. Morve pulmonaire.....	VII	481
— — Maladie des palombes.....	VIII	490
LEBELL et VESESCO. Guérison d'un cas de rage.....	IX	892
LE DANTEC (F). Symbiose des algues et des protozoaires.....	VI	190
LE DANTEC (Dr). Poison des flèches des Nouvelles-Hébrides....	VI	851
LEMOINE. Angines non diphtériques.....	IX	877
— Voir VAILLARD.		
LEPIERRE. Fonction fluorescigène des microbes.....	IX	643
LESAGE et MACAIGNE. Choléra en 1892.....	VII	47
LOEWENBERG. Microbe de l'ozène.....	VIII	292
LOIR. Station antirabique à Tunis.....	VIII	346
LOIR et DUCLOUX. Diphtérie aviaire en Tunisie.....	VIII	599
LUCET. Nouvelle maladie septique du lapin.....	VI	538
— Ostéoarthrite des jeunes oies.....	VI	841

MALVOZ. Voir DACHE.

MANN. Antiseptiques et levure.....	VIII	785
MARCHOUX. Sérum anticharbonneux.....	IX	785
MARMIER. Sur la toxine charbonneuse.....	IX	533
— Les toxines et l'électricité.....	X	468
MARMOREK. Streptocoque et sérum antistreptococcique.....	IX	593
— Traitement de la scarlatine.....	X	47
MARTIN. Examen de deux cents diphtériques.....	VI	335
— Voir ROUX et CHAILLOU.		
MASSART. Chimiotaxie des leucocytes.....	VI	324
MENARD. Voir BÉCLÈRE.		
MENEREUL. Gangrène septique.....	IX	529
MESNIL. Résistance des vertébrés inférieurs.....	IX	301
— Mécanisme de l'immunité.....	X	369
METCHNIKOFF. Atrophie des muscles pendant la transformation des batraciens.....	VI	4
— Note sur le mémoire de M. Soudakewitch.....	VI	158
— Immunité des lapins vaccinés contre le hog-choléra.	VI	289
— Recherches sur le choléra, 1 <sup>er</sup> mémoire.....	VII	403
— — — 2 <sup>e</sup> mémoire.....	VII	562
— — — 3 <sup>e</sup> mémoire.....	VII	257
— — — 4 <sup>e</sup> mémoire.....	VIII	529
— État actuel de la question de l'immunité.....	VIII	706
— Destruction extra-cellulaire des bactéries.....	IX	433
— ROUX et SALIMBENI. Toxine et antitoxine cholériques.	X	257
— Observations sur l'article de M. Gabritchewsky....	X	654
MOMONT. Action de l'air et de la lumière sur la bactériodie.....	VI	21
MORAX. Diplobacille d'une conjonctivite.....	X	337
NASTUKOFF. Pouvoir réducteur des levures pures.....	IX	766
NETTER. Un cas de choléra dans la banlieue de Paris.....	VIII	590
NICOLLE. Nouvelle méthode de coloration.....	VI	783
— et CANTACUZÈNE. L'oxychlorure de ruthénium.....	VII	334
— et MORAX. Coloration des cils.....	VII	554
— Bacille typhique et B. <i>Coli</i> .....	VIII	853
— Méthode de Gram directe et modifiée.....	IX	666
— Le choléra à Constantinople depuis 1893.....	X	86
— et REFIK. Pneumonie des chèvres d'Anatolie.....	X	324
— Préparation de la toxine diphtérique.....	X	333
— et ZIA-BEY. Bacille pyocyanique.....	X	669
NOCARD. Lymphangite simulant le farcin.....	X	609
PAWLOWSKY. Tuberculose des articulations.....	VI	416
— et MAKUROF. Phagocytose dans l'actinomycose....	VII	544
PÉRÉ. <i>Bact. coli</i> et bacille typhique.....	VI	542
— Acides lactiques isomériques.....	VII	737
— Combustion des corps ternaires.....	X	447
PETERMANN. Immunité contre le charbon.....	VI	32



# TABLE DES MATIÈRES.

755

PIANA et GALLI-VALERIO. Variété de <i>Bact. Chauvœi</i> .....	IX	258
POTTEVIN. Statistique de l'Institut Pasteur en 1891.....	VI	453
— Statistique de 1892.....	VII	335
— Statistique de 1893.....	VIII	166
— Pouvoir antiseptique de la formaldéhyde.....	VIII	796
— Statistique de l'Institut Pasteur en 1894.....	IX	524
— Statistique de 1895.....	X	94
PREISZ. Pseudo-tuberculoses bacillaires.....	VIII	231
PUSCARIU. Lettre à M. Pasteur.....	VIII	446
— et VESESCO. Vaccinations antirabiques.....	IX	210
RADAIS. Voir SAUVAGEAU.		
REFIK. Divers types de coli-bacille.....	X	242
RÉNON. Deux cas de tétanos traités par le sérum.....	VI	23
— Etude sur quatre cas de choléra.....	VI	621
RÉPIN. Stérilisation du catgut.....	VIII	170
— Absorption de l'abrine par les muqueuses.....	IX	517
ROESER. Aldéhydes dans la fermentation alcoolique.....	VII	41
ROGER. Atrophie musculaire progressive expérimentale.....	VI	456
ROUGET. Voir VAILLARD.		
— Trypanosomè des mammifères.....	X	716
ROUX (E.) et VAILLARD. Contribution à l'étude du tétanos.....	VII	64
— et MARTIN. Sérothérapie de la diphtérie.....	VIII	609
— MARTIN et CHAILLOU. 300 cas de diphtérie traités par le sérum.....	VIII	640
— Voir METCHNIKOFF.		
ROUX (G.) et TRILLAT. Désinfection par la formaldéhyde.....	X	283
RUSSO-TRAVATI. Voir DE BLASI.		
SABOURAUD. Méthode de coloration de Lustgarten.....		
— Tricophyties à dermite profonde.....	VII	497
— Teigne tondante de Gruby.....	VIII	83
SAKHAROF. Simplification du diagnostic de la diphtérie.....	VI	451
— sel composés.....	VII	550
— Hématozoaires des oiseaux.....	VII	801
SALIMBENI. Voir METCHNIKOFF.		
SANARELLI. Fièvre typhoïde expérimentale.....	VI	721
— Moyens de défense de l'organisme.....	VII	225
— Etiologie du choléra.....	VII	693
— Virus charbonneux sous la peau.....	VII	820
— Fièvre typhoïde expérimentale.....	VIII	193
— Même sujet.....	VIII	353
— Vibrions et pathogénie du choléra.....	IX	429
SAUVAGEAU et RADAIS. Sur le genre <i>Oospora</i> .....	VI	242
SCHLOSSING fils et LAURENT. Fixation de l'azote libre par les plantes.....	VI	65
— — — — — Même sujet.....	VI	824
— — — — — Echanges gazeux entre l'air et les plantes.....	VII	28

SIAWCILLO. Cellules éosinophiles.....	IX	289
SILBERSCHMIDT. Swine-plague, hog-choléra, et pneumo-entérite..	IX	65
SOUDAKEWITCH. Fibres musculaires dans la trichinose.....	VI	43
— Parasitisme du cancer, 1 <sup>er</sup> mémoire.....	VI	145
— — — 2 <sup>e</sup> mémoire.....	VI	545
SPRONEK. Tumeurs malignes et maladies infectieuses.....	VI	683
STÉPANOFF. Ricine et antiricine.....	X	663
SURMONT et ARNOULD. Bactéridie asporogène.....	VIII	817
TALASESCU. Voir BABES.		
TAMANCHEFF. Vaccins phéniques de HAFKINE.....	VI	713
THOINOT et E. CALMETTE. Typhus exanthématique.....	VI	39
TRILLAT. Voir ROUX (G.).		
TSIKLINSKI (M <sup>lle</sup> ). Virulence de la bactéridie.....	VI	465
VAILLARD. Immunité contre le tétanos.....	VI	224
— Même sujet.....	VI	676
— et ROUGET. Contribution à l'étude du tétanos.....	VI	385
— — Étiologie du tétanos.....	VII	755
— et BESSON. Étude à désinfection.....	VIII	833
— Hérité de l'immunité acquise.....	X	65
— et LEMOINE. Désinfection par la formaldéhyde.....	X	481
VAN DE VELDE. Immunisation du lapin.....	X	580
VAN ERMINGEN. Stérilisation des eaux par l'ozone.....	IX	673
VAUDIN. Acide citrique et phosphate de chaux du lait.....	VIII	502
— Phosphate de chaux dissous dans le lait.....	VIII	855
VINCENT. Association du streptocoque et du B. typhique.....	VII	144
— Le « pied de madura ».....	VIII	429
— Désinfection des matières fécales.....	IX	4
— Pourriture d'hôpital.....	X	488
WATHELET. Déjections dans la fièvre typhoïde.....	IX	252
WERIGO. Les globules blancs, protecteurs du sang.....	VI	478
— Charbon chez le lapin.....	VIII	1
WERMISCHEFF. Microbes acétifiants.....	VII	213
WESBROOK. Voir HANKIN.		
WIDAL. Voir CHANTEMESSE.		
— et BESANÇON. Myélites infectieuses expérimentales.....	XI	104
WYSSKOWICZ. Vaccinations antirabiques à Charkow.....	VII	784
YERSIN. La peste bubonique à Hong-Kong.....	VIII	662
— CALMELLE et BORREL. Peste bubonique.....	IX	589
ZIA-BEY. Vibron cholérique anormal.....	X	92
— Examen d'anciennes déjections cholériques.....	X	334

## TABLE DES MATIÈRES.

757

## REVUES ET ANALYSES

ABBOTT. Inoculation diphtérique des vaches.....	VII	794
BAUMANN. Maturation du fromage.....	VII	428
BROWN. Diastase dissolvant la cellulose.....	VI	283
ELFVING. Irritabilité des plantes.....	VIII	350
FRANKEL. Thyréotoxine.....	X	427
FRUS. Infection tuberculeuse par le lait.....	VII	796
GERMANO et CALABRESE. Statistique de l'Institut de Naples.....	VIII	867
JORGENSEN. Origine des levures alcooliques.....	IX	776
KLEIN. Étiologie de la diphtérie.....	VIII	349
KOTLIAR. <i>Microsporon furfur</i> .....	VII	218
— Action de la lumière sur les bactéries.....	VII	430
MAUREA. Sur une sarcine mobile.....	VI	286
NENCKI. Sur les cultures mélangées.....	VI	285
— et SIEBER (N.) Gaz des fermentations d'albumine.....	VI	63
OKLADNYCK. Modifications du sang dans le choléra.....	VII	590
PASTOR. Cultures du bacille tuberculeux.....	VI	287
PERCY-FRANKLAND et MAC-GREGOR. Acide sarcolactique.....	VII	798
PFEFFER. Election des aliments organiques.....	IX	854
PFEIFFER. Étiologie de l'influenza.....	VII	681
PURDIE et WALKER. Résolution de l'acide lactique.....	VI	588
— Même sujet.....	VI	799
RAYMAN et KRUIS. Études de chimie biologique.....	VI	381
SAWTCHENKO. Rôle des mouches dans le choléra.....	VII	222
SCHAFER et DE FREUDENEICH. Bactéries dans les vins.....	VI	462
SCHREIBER. Conditions de la formation des spores.....	X	672
SCLAVO. Procédé de coloration des cils.....	VII	220
— Conservation des virus dans la glycérine.....	VII	221
STRICKER. Études sur le choléra.....	VII	792
VERANUS et ALVA-MOORE. Maladies infectieuses du porc.....	IX	671
WERNICKE. Bacille de Loeffler et sérothérapie.....	VII	833
WINOGRADSKY. Organismes de la nitrification.....	VI	459
WYATT-JOHNSON. Prise d'échantillons d'eau.....	VI	719

## REVUES CRITIQUES

NOCARD. Diagnostic de la tuberculose.....	VI.	44
DUCLAUX. Influence des mouvements du liquide sur la multiplication des microbes.....	VI	55
— Examen des eaux du Massachusetts.....	VI	58
— La désinfection des murailles.....	VI	138
— La différenciation des matières albuminoïdes.....	VI	199
— Nucléo-albumines, globulines et albumines.....	VI	274
— Sur la coagulation.....	VI	584
— Sur les fermentations de sucres divers.....	VI	651
E. MEYERSON. La synthèse des sucres.....	VI	785
DUCLAUX. Sur les actions coagulantes.....	VI	854
METCHNIKOFF. La théorie des alexocytes.....	VII	50
DUCLAUX. Sur le mécanisme de la coagulation.....	VII	57
METCHNIKOFF. Les critiques de la théorie biologique de l'inflammation.....	VII	342
DUCLAUX. Sur les sucres à cinq atomes de carbone.....	VII	423
— Etude chimique des aliments : matières grasses.....	VII	676
— — — celluloses.....	VII	786
— Distribution de la matière organique et des microbes dans le sol.....	VII	823
METCHNIKOFF. Réponse à quelques critiques au sujet de la théorie des phagocytes.....	VIII	58
DUCLAUX. Purification spontanée des eaux de fleuves.....	VIII	117
— Même sujet.....	VIII	178
TRIKLINSKI (Mlle). Derniers travaux sur l'influenza.....	VIII	187
DUCLAUX. Moyens d'examen des eaux potables.....	VIII	514
METCHNIKOFF. L'état actuel de la question de l'immunité.....	VIII	706
ROUX. Sur les sérums antitoxiques.....	VIII	722
DUCLAUX. Sur la fixation de l'azote atmosphérique.....	VIII	728
— Sur l'alimentation des nouveau-nés.....	VIII	811
— De l'action de l'iode sur l'amidon.....	VIII	863
— Sur la saccharification.....	IX	56
— Les théories de la saccharification.....	IX	120
— Amidons, dextrines et maltose.....	IX	214
— Les laits stérilisés.....	IX	281
— La digestibilité du lait stérilisé.....	IX	352
SILBERSCHMIDT. Sur les maladies infectieuses du porc.....	IX	671
DUCLAUX. Sur l'origine des levures alcooliques.....	IX	776
— Sur l'élection des aliments organiques.....	IX	854
— Nutrition sans microbes.....	IX	896
— Sur les odeurs de putréfaction.....	X	59
— Pouvoir ferment et activité d'une levure.....	X	119
— Même sujet.....	X	177



## TABLE DES MATIÈRES

739

DUCLAUX	Falsification des substances alimentaires.....	X	244
—	Verdissement par les sels de cuivre.....	X	309
—	La question de l'alcool.....	X	358
—	La digestion sans microbes.....	X	441
—	Structure des bactéries.....	X	728

---



## TABLE ANALYTIQUE DES TOMES V A X

---

- ABRINE. Son absorption par les muqueuses, IX, 517.
- AIR pris en ballon (analyse bactériologique), VII, 665. — Échanges entre l'air et les plantes, VII, 28.
- ACIDES VOLATILS, dosage, IX, 265. — produits par la bactéridie, VI, 131.
- ACIDE FORMIQUE (Action antiseptique de l'), VI, 593.
- ACIDES LACTIQUES ISOMÉRIQUES, VI, 588 et 799. — VII, 737 et 798.
- ALCOOLS. Dosage, IX, 575. — Purification, X, 358.
- ALDÉHYDES dans la fermentation alcoolique, VII, 41.
- ALIMENTS (Election des) organiques, IX, 854. — gras, VII, 676. — cellulose, VII, 786. — Alimentation des nouveau-nés, VIII, 811. — sans microbes, IX, 896, et X, 411. — Falsification, X, 244.
- AMIDON. Action de l'iode, VIII, 863. — Saccharification, IX, 120, 214.
- ANTISEPTIQUE et levure, VIII, 785. — Pouvoir de la formaldéhyde, VIII, 796.
- AZOTE. Fixation par les plantes, VI, 65 et 824; VIII, 728.
- ATROPHIE musculaire progressive expérimentale, VI, 436.
- BACILLE CHARBONNEUX dans un puits, VIII, 286. — albumoses et toxalbumoses, VI, 633. — Acides volatils, VI, 131. — asporogène, VIII, 817. — Sa virulence, VI, 465.
- BACILLE D'ÉBERTH produisant une ostéomyélite, X, 229. — et *B. coli*, VI, 512; VIII, 853. — de Friedländer, IX, 840. — pyocyanique, X, 669.
- BACILLE d'une conjonctivite subaiguë, X, 337.
- BACILLUS VIRIDIS de Lesage, X, 228. — orthobutylicus de Grimbert, VII, 353. — *Coli*, ses variétés, X, 242.
- BACTERIUM CHAUVŒI (Variété de), IX, 258.
- CANCER, parasitisme, VI, 145 et 545.
- CELLULES ÉOSINOPHILES, IX, 289.
- CELLULOSE (Diastase dissolvant la), VI, 283.
- CHARBON. Bacilles charbonneux dans un puits, VIII, 286. — Immunité contre le charbon, VI, 32.
- CHARBON SYMPTOMATIQUE, VIII, 403.
- CHOLÉRA. Propriétés cholérigènes des humeurs, IX, 507. — En 1892, VII, 47. — (Recherches sur le), VII, 403, 562 et 792; VIII, 257 et 529. — Un cas dans la banlieue de Paris, VIII, 790. — A Constantinople, X, 86. — (Quatre cas de), VI, 621. — Étiologie, VI, 693, et IX, 129. — (Modifications du sang dans le) VII, 590. — (Rôle des mouches dans le) VII, 222.
- CILS COMPOSÉS, VII, 550.
- COLORATION DES BACTÉRIES, VI, 484 et 783; VII, 220, 331 et 554; IX, 666.
- COMBUSTION des corps ternaires, X, 417.

CONTAGION par le livre, IX, 865.

CORPUSCULES du ver à soie, leur évolution, IX, 885.

CULTURES mélangées, VI, 285.

DÉSINFECTION des locaux, VII, 433. — Par le sublimé, X, 352. — Par le phénosalyl, VI, 374. — Par la formaldéhyde, X, 283 et 598. — Par l'ozone, VII, 776. — Par les essences de Niaouli et de cajeput, VII, 529. — des murailles, VI, 438.

DIPHTÉRIE. Études, IX, 40; VIII, 449. — Associations microbiennes, X, 387. — Angines non diphtéritiques, IX, 877. — Examen de 200 cas, VI, 335. — Simplification du diagnostic, VI, 451. — Étiologie, VIII, 349. — Sérothérapie, VII, 833. — Accidents post-sérothérapiques, X, 567.

DIPHTÉRIE AVIAIRE en Tunisie, VIII, 599.

DYSENTERIE des pays chauds, VIII, 495.

EAU. Etude microbienne, VII, 689. — des rivières de l'Inde, X, 275 et 511. — Prise d'échantillons, VI, 719. — du Massachusetts, VI, 58. — Purification des eaux de fleuve, VIII, 417 et 478. — Eaux potables, VIII, 514.

ERYSIPELE. Immunisation, IX, 621.

EXTRAITS ORGANIQUES. Action sur le charbon, VIII, 812.

FERMENTATIONS d'albumine, VI, 63.

FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE, VII, 628.

FIÈVRE RÉCURRENTE, Sérothérapie, X, 630.

FIÈVRE TYPHOÏDE. Etudes, VI, 724 et 755; VII, 225. — expérimentale, VIII, 493 et 353.

FROMAGES. (Rôle protecteur des microbes dans les), VII, 305. — Maturation, VII, 428.

GANGRÈNE SEPTIQUE, IX, 529.

HÉMATOZOAIRE des oiseaux, VII, 801.

IMMUNITÉ vaccinale, X, 1. — Par les vaccins anticholériques vivants, VI, 708. — Contre le pneumocoque, VII, 260. — (Mécanisme de) X, 369. — Destruction extra-cellulaire des bactéries, IX, 433. — contre le charbon, VI, 32. — Etat actuel de la question, VIII, 706.

INFECTION (Système nerveux dans l'), VI, 538. — Défense de la cavité buccale, X, 545.

INFLUENZA. Étiologie, VII, 684 et VIII, 187.

INTESTIN. Pénétration des microbes, IX, 499. — Péritonite d'origine intestinale, IX, 710. — Nouveau microbe de l'intestin, IX, 735.

IRRITABILITÉ des plantes, VIII, 350.

LAIT (Phosphates du), VII, 2. — Lait congelé, X, 393. — Colostral, IX, 506. — Stérilisé, IX, 281, 352.

LEVURES de vin, VI, 569; X, 54; X, 598. — chinoise, VI, 604. — Leur



origine, IX, 776. — Etudes biologiques, VI, 381. — Pouvoir ferment et activité, X, 119 et 177. — (Pouvoir réducteur des), IX, 766.

LEVURES et ANTISEPTIQUES, VIII, 785.

LEVURE LACTIQUE, VIII, 737 ; X, 524.

LUMIÈRE SOLAIRE, VII, 751 ; X, 129. — Action sur la bactériodie, VI, 21 et VII, 430. — Sur les plantes, VIII, 350.

LYMPHANGITE simulant le farcin morveux, X, 609.

MALADIE DES PALOMBES, VIII, 490. — septique du lapin, VI, 558.

MATIÈRES ALBUMINOÏDES, différenciation, VI, 199, 274, 369, 584 et 657 ; VII, 57 et 641.

MICROBES (Influence des mouvements du liquide sur la multiplication des), VI, 55. — Leur distribution dans le sol, VII, 823.

MICROBES, fonction fluorescigène, VI, 801 ; IX, 643.

MICROSPORON FURFUR, VII, 218.

MORVE pulmonaire, VII, 481.

NITRIFICATION, organismes, VI, 459.

NUTRITION intra-cellulaire, IX, 811.

OOSPORA, VI, 242.

OSTÉO-ARTHRITE des jeunes oies, VI, 841.

OSTÉOMYÉLITE produite par le bacille d'Eberth, X, 229.

OZÈNE (microbe de l'), VIII, 292.

PANARIS des pêcheurs, VIII, 152.

PHAGOCYTOSE, VI, 1 et 289 ; VII, 342 ; VIII, 58, 165, 706 ; X, 104. — dans la diphtérie, VIII, 673. — Chimiotaxie des leucocytes, VI, 321. — Résistance des vertébrés inférieurs, IX, 301. — dans l'actinomycose, VII, 544.

PNEUMONIE des chèvres d'Anatolie, X, 321.

POISON des flèches des Nouvelles-Hébrides, VI, 851.

PORC (maladies du), IX, 65 et 671.

POURRITURE d'hôpital, X, 660.

PUTRÉFACTION (sur les odeurs de), X, 59.

RAGE. Lésions histologiques, VI, 209 ; IX, 625. — Etudes, VIII, 435. — Virus naturel renforcé, X, 97. — chez le chat, VIII, 338. — Epidémie à Madère, VIII, 54. — (Guérison d'un cas de), IX, 892. — Vaccinations, IX, 210.

RAGE. Statistiques : Jassy, VIII, 446. — Odessa, VII, 78. — Naples, VIII, 867. — Palerme, X, 238. — Tunis, VIII, 346. — Turin, IX, 771. — Paris, VI, 453 ; VII, 335 ; VIII, 166 ; IX, 524 ; X, 94.

RICINE et ANTIRICINE, X, 663.

SACCHAROMYCOSE humaine, X, 448.

SARCINE mobile, VI, 286.

SCARLATINE, traitement par le sérum Marmorek, X, 47.

SÉROTHÉRAPIE. Leucocytes et sérum chez les vaccinés, IX, 462. — Mode

MUSÉE D'HISTOIRE NATURELLE  
LABORATOIRE  
de PATHOLOGIE COMPARÉE

d'action des sérums préventifs, X, 193. — de la fièvre récurrente, X, 630 et 634. — Sérum anticharbonneux, IX, 785. — Sérum antistreptococcique, IX, 593 et X, 47. — Sérum antitétanique, VI, 23. — de la diphtérie, VIII, 609 et 640. — Sérums antitoxiques, VIII, 722.

SPORES, conditions de formation, X, 672.

SUCRES (fermentation des divers), VI, 631. — Synthèse, VI, 785. — Constitution, VII, 423.

STÉRILISATION du catgut, VIII, 170.

SWINE-PLAGUE, hog-choléra et pneumo-entérite, IX, 65.

SYMBIOSE des algues et des protozoaires, VI, 190.

TEIGNE tondante de Gruby, VIII, 83.

TÉTANOS, VII, 64. — Traitement par le sérum, VI, 23.

THYRÉOTOXINE, X, 127.

TOXINE anticharbonneuse, IX, 533. — et électricité, X, 468. — et antitoxine cholériques, X, 257. — diphtérique, X, 333.

TRICHINOSE (fibres musculaires dans la), VI, 13.

TRICOPHYTIE à dermite profonde, VII, 497.

TUBERCULOSE des articulations, VI, 116. — pulmonaire, VII, 593. — rénale, VIII, 65. — Pseudo-bacillaire, VIII, 231. — Infection par le lait, VII, 796. — Culture du bacille, VI, 287. — Diagnostic, VI, 44.

TUMEURS malignes et maladies infectieuses, VI, 683.

TYPHUS exanthématique, VI, 39.

VACCIN du charbon et du rouget, VIII, 160. — Phéniqués contre le choléra, VI, 713.

VACCINE et rétrovaccine, X, 169.

VENINS du naja tripudians, VI, 160. — des serpents, VIII, 275. — Toxines et sérums anti-toxiques, IX, 225.

VERDISSEMENT par le cuivre, X, 309.

VIBRION SEPTIQUE, IX, 179.

VINS (levures de), X, 598. — (Vieillissement des), VII, 537. — Vins manités, VIII, 108. — d'orge, X, 346. — (Acide formique dans les), VI, 600. — (Bactéries dans les), VI, 462.

VIRUS (Adaptation aux), VII, 328. — Leur conservation dans la glycérine, VII, 221.

---